

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de Lyon

ANNÉE 1966 - N° 156

RÉSULTATS DE DEUX ANTIMITOTIQUES
ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE
LA VINCALEUCOBLASTINE ET LA LEUROCRISTINE
DANS LA MALADIE DE HODGKIN
ET LES HÉMOPATHIES MALIGNES
(A PROPOS DE 90 OBSERVATIONS)

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Lyon et soutenue publiquement le 29 octobre 1966
pour obtenir le grade de Docteur en médecine par

Michel BOUCHÉ

né le 16 Février 1940

à VANNES (Morbihan)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

LYON

IMPRIMERIE E. BRUN

36 bis, Rue Rachais



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de Lyon

ANNÉE 1966 - N° 156

RÉSULTATS DE DEUX ANTIMITOTIQUES
ALCALOÏDES DE LA PERVENCHE
LA VINCALEUCOBLASTINE ET LA LEUROCISTINE
DANS LA MALADIE DE HODGKIN
ET LES HÉMOPATHIES MALIGNES
(A PROPOS DE 90 OBSERVATIONS)

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Lyon et soutenue publiquement le 29 octobre 1966
pour obtenir le grade de Docteur en médecine par

Michel BOUCHÉ

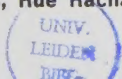
né le 16 Février 1940
à VANNES (Morbihan)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

LYON

IMPRIMERIE E. BRUN

36 bis, Rue Rachais



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens Honoraires

M. J. LEPINE, Membre de l'Institut

M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut

Doyen M. J.-F. CIER

Assesseurs MM. M. LEVRAT et DORCHE

Conseiller Administratif M. H. PRUVOST

Professeurs Honoraires : MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT,
GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON, ENSELME, WERTHEIMER, SARROUY

PROFESSEURS

Clinique urologique	MM. CIBERT
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth)
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale C	CROIZAT
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY
Pharmacie galénique	REVOL
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du travail	BOURRET
Clinique médicale A	LEVRAT
Bactériologie	SOHIER
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie	ROCHE
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phoniologie	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS

Clinique de pneumo-phtisiologie	BRUN
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	CREYSSSEL DARGENT
Clinique carcinologique ..	BERGER *
Physique nucléaire appliquée à la médecine	GUICHARD
Anatomie pathologique ..	GIRARD Paul LATARJET PEYCELON GIRARD Marcel VACHON
Pathologie générale et expérimentale	GALY PAPILLON
Anatomie	JEUNE GONIN MONNET CHATONNET GUINET
Clinique chirurgicale B	COLLET *
Clinique médicale D	TRILLAT FREIDEL
Pathologie médicale	MARION Joseph
Physio-pathologie des voies respiratoires	DORCHE MANSUY * REVOL * LECUIRE * DUMONT Louis
Radiologie	LIARAS *
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	PERROT CIER J.F.
Thérapeutique	PERRIN J.
Clinique médicale infantile B	GOINARD *
Physiologie B	MICHAUD Pierre PONT Maurice *
Clinique endocrinologique	TRAERGER *
Chimie générale et pharmaceutique	MATHIEU
Clinique de chirurgie orthopédique	FAUCON
Clinique stomatologique..	BERTOYE
Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles	
Matière médicale et législation pharmaceutique	
Neuro-chirurgie	
Hématologie	
Neuro-chirurgie	
Histologie et embryologie	
Clinique chirurgicale propédeutique	
Chimie	
Physiologie A	
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	
Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale	
Clinique de chirurgie cardiaque	
Médecine générale	
Pathologie métabolique et rénale	
Clinique gynécologique ..	
Biologie médicale et pharmacodynamie	
Clinique des maladies infectieuses	

Biochimie appliquée.....	VINCENT D.
Pharmacodynamie.....	CIER André
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	VIGNON
Chimie biologique et médicale	COLOBERT L.
Pathologie chirurgicale	X...
Clinique Neuro - psychiatrique et d'Hygiène mentale	X...
Physiologie et Pathologie obsté- tricales	X...
Hygiène et Action sanitaire et sociale	X...

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN
Anatomie pathologique	FEROLDI
Physique biologique	MORET
Botanique et cryptogamie	ODDOUX
Chimie analytique	de SOLLIERS
Médecine générale	DESPIERRES
Parasitologie	GARIN
Médecine du travail	TOLOT
Hygiène.....	THIVOLET
Chimie analytique..	MALLEIN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSSEL Roger
Electro-Radiologie	PINET
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT
Chirurgie générale	DESCOTES
Pathologie expérimentale	JOUVET
Physique biologique	PEYRIN
Anatomie pathologique ..	TOMMASI
Electro-radiologie	BUFFARD
Médecine générale et thé- rapeutique	LEJEUNE
Stomatologie	De MOURGUES F.
Maladies infectieuses ..	NAUSSAC
Chirurgie générale	REBOUILLAT
Pédiatrie	ROMAGNY
Médecine générale	DELAHAYE
Anesthésiologie	DELEUZE
Electro-radiologie diagnos- tic et thérapeutique ..	GIRAUD
Anesthésiologie	MICHEL
Pédiatrie et puériculture..	FRANÇOIS
Chirurgie générale	MICHOULIER
Dermatologie	COLOMB
Médecine générale	LAMBERT

Médecine générale	FRIES
Pédiatrie	GILLY
Médecine générale	ROBERT
Anatomie	BOUCHET
Pédiatrie	BETHENOD
Immunologie, sérologie, hématologie	GERMAIN
Pneumo-phtisiologie	KALB
Pédiatrie	LARBRE
Chirurgie générale	SOUSTELLE
Médecine générale	VIALA
Bactériologie, parasitologie virologie	VINCENT
Histologie et embryologie	GIROD
Chimie biologique	GRAS
Médecine légale	COLIN
Chimie biologique	BERTRAND
Chirurgie générale	MARET
Bactériologie	VIALLIER- RAYNARD
Electro-radiologie	CHOLLAT
Bactériologie	FLEURETTE
Physiologie	FLANDROIS
Hématologie	MOREL
Chirurgie thoracique et car- dio-vasculaire	TERMET
Pharmacologie	FREDERICH
Chirurgie infantile	DAUDET
Médecine générale et Théra- peutique	BRUNE
Chirurgie générale	LOMBARD-PLATET
Rhumatologie	BOUVIER
Pédiatrie	FREYCON
Neuro-chirurgie	LAPRAS
Physiologie	PELLET
Electroradiologie	DUQUESNEL
Orthopédie et Traumatologie .	DEJOUR
Dermato-Vénérologie	MOULIN
Pneumo-phtisiologie	PERRIN-FAYOLLE
Médecine générale et Théra- peutique	PALIARD
O. R. L.	MORGON
Ophthalmologie	PAUPERT-RAVAULT
Anesthésiologie	MOTIN
Médecine générale et Théra- peutique	PASQUIER
Anatomie pathologique	VAUZELLE
Histologie et Embryologie ..	CZYBA
Physiologie	CABANAC

Pneumo-ptisiologie	TOURAINÉ
Médecine générale et Thérapeutique	BEL
Gynécologie obstétrique	CHARVET
Cancérologie	MAYER
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	SISTERON
Anatomie et Chirurgie générale	BRAILLON
Chirurgie générale	VILLIERS
Chimie biologique	LOUISOT
Neuro-Psychiatrie	COURJON J.-A.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Hématologie	MM. FAVRE-GILLY
Hygiène	RIFFAT
Pharmacie galénique	ROLLET
Physique	BIZOLON

AGREGES EN EXERCICE

Ophtalmologie	BONAMOUR
Chirurgie générale	De MOURGUES Georges
Médecine générale	DEVIC
Obstétrique	DUMONT Martial
Urologie	DURAND
Chirurgie générale	FRANCILLON
Chirurgie générale	SAUBIER
Neuro-psychiatrie	SCHOTT
Neuro-chirurgie	ALLEGRE
Electro-radiologie	CHASSARD
Orthopédie	FAYSSÉ
Oto-rhino-laryngologie ..	GAILLARD
Médecine générale	GARDE
Ophtalmologie	HUGONNIER
Médecine générale	MORNEX
Chirurgie générale	MOUNIER- KUHN Alain
Médecine générale	NORMAND
Médecine générale	PERRIN André
Stomatologie	DUMAS
Obstétrique	GARMIER
Médecine générale	NOËL
Orthopédie	SCHNEPP
Gynécologie obstétricale ...	NOTTER

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur CROIZAT

Assesseurs : MM. REVOL, VIALA, GERMAIN

A MA FEMME

En témoignage de notre amour. Sa collaboration m'a beaucoup aidé au cours de ce travail.

A MON GRAND-PÈRE

Ses conseils de médecin m'ont été profitables.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

Leur compréhension et leurs sacrifices sont pour moi un exemple.

Qu'ils soient assurés de toute mon affection.

A MES FRÈRES ET SŒURS

Que notre parfaite entente ne s'altère jamais.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec tous mes sentiments affectueux.

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CROIZAT

Professeur de Clinique Médicale

Nous lui sommes reconnaissant de nous
avoir fait le grand honneur d'accepter la
présidence du jury de cette thèse.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur REVOL

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a
bien voulu porter à ce travail.

Monsieur le Docteur VIALA

Il nous a conseillé tout au long de
ce travail qu'il nous a confié.

Nous l'en remercions vivement.

Monsieur le Docteur GERMAIN

Qu'il soit remercié d'avoir accepté d'être
notre juge.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A Monsieur le Médecin-Colonel GROSSETTE

*Bactériologiste des Hôpitaux des Armées
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire*

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A Monsieur le Médecin-Colonel MAITRE

*Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Chef du Laboratoire de Bactériologie
et du Service des Contagieux de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Desgenettes*

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel ROUMAGOUX

*Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A Monsieur le Médecin-Commandant BONNET

*Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Adjoint au Chef du Laboratoire de Bactériologie
et du Service des Contagieux de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Desgenettes*

A Monsieur le Médecin-Capitaine LAFFAY

A Messieurs les Médecins-Capitaines DOUCHET,
MAILLARD, DURAND et LEGENDRE

Assistants des Hôpitaux des Armées

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DU SERVICE
DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

Récemment, deux alcaloïdes d'une nouvelle classe, extraits de la Pervenche (*Vinca Rosea*), la Vincaléucoblastine (1) et la Leurocristine (2), caractérisés par la propriété de créer une dépression fonctionnelle de la moelle osseuse chez des rats normaux, sont venus enrichir la chimiothérapie anticancéreuse et antileucémique.

Leur emploi thérapeutique depuis 1960 nous permet actuellement de préciser les résultats obtenus et la tolérance. Nous avons rassemblé ici les observations de 90 malades, dont 77 ont été traités par la Vincaléucoblastine et 13 par la Leurocristine ; deux de ces malades ont eu les deux traitements.

Cette étude a été effectuée à la clinique médicale B dans le Service de MM. les Professeurs CROIZAT et REVOL.

(1) VINCALEUCOBLASTINE : VELBE des Laboratoires LILLY.

(2) LEUROCISTINE : ONCOVIN des Laboratoires LILLY.

CHAPITRE PREMIER

LA VINCALEUCOBLASTINE ET LA LEUROCISTINE : ETUDE EXPERIMENTALE ET ANTIMITOTIQUE

Alors qu'ils examinaient la pervenche, *Vinca Rosea*, pour retrouver ses propriétés hypoglycémiantes utilisées contre le diabète dans plusieurs parties du monde, deux groupes de chercheurs, G. H. SVOBODA et COLL, et NOBLE et COLL, découvrent en 1958-1959 l'action leucopéniant de certaines préparations de cette plante.

Deux alcaloïdes : la Vincaleucoblastine et la Leurocristine en sont alors extraits, et, depuis, ont fait l'objet de nombreuses études expérimentales et cliniques.

Retrouvés dans d'autres espèces de la famille des Apocynacées, ils appartiennent à une classe d'alcaloïdes dont la molécule est constituée par un noyau indolique et un noyau dihydro-indolique, reliés par une liaison à deux atomes de carbone. Leur structure chimique est très voisine, associant une molécule de Vindoline ($C_{25} H_{32} N_2 O_6$) à une molécule de Catharantine ($C_{11} H_{24} N_2 O_2$). La seule différence est le remplacement du groupement méthyl CH_3 du sulfate de Vinblastine par un groupement formyl $CH = O$ dans le sulfate de Vincristine.

I. — La Vincaleucoblastine

A. — TOXICOLOGIE.

1° Toxicité aiguë.

Les études toxicologiques ont été effectuées sur l'animal,

la souris en particulier. Différents modes d'administration ont été expérimentés, permettant d'établir la DL 50 chez cet animal :

Voie intrapéritonéale	$3,2 \pm 0,02$ mg/Kg.
Voie intraveineuse	$14,47 \pm 1,57$ mg/Kg.
Voie orale	$33,12 \pm 5,03$ mg/Kg.

Les signes de toxicité apparaissent pour des doses relativement élevées.

2° Toxicité subaiguë.

Chez le rat et le chien, diverses doses infra-léthales ont été essayées.

Rat : à des doses inférieures aux doses léthales, on note une anorexie entraînant une perte de poids. En outre, la leucopénie, pratiquement constante, est proportionnelle à la dose de Vincaléucoblastine. Cependant, après l'arrêt du traitement, le taux leucocytaire revient à la normale, même chez l'animal ayant reçu des doses subléthales ou des doses leucopéniantes répétées.

Chien : l'injection intraveineuse de doses léthales permet la constatation d'une hypoplasie médullaire. Mais le sacrifice d'animaux ayant reçu plusieurs doses leucopéniantes montre, après retour à la normale de la formule blanche, une hyperplasie médullaire avec une hématopoïèse extramédullaire.

La mort des animaux survient du fait des surinfections bactériennes dues à la diminution de la défense leucocytaire. Quel que soit le mode d'administration utilisé la tolérance locale a été bonne et aucun cas de nécrose tissulaire n'a été signalé. Seul l'épanchement dans les tissus périverseux peut provoquer une irritation locale importante.

3° Relations avec la fonction oestrogénique.

NOBLE, après avoir constaté que des rates pubères toléraient des doses de Vincaléucoblastine plus importantes que les rates impubères, montre que l'on parvient à augmenter la tolérance des rates impubères en faisant précéder les cures de Vincaléucoblastine par une thérapeutique hormonale de

Stilboestrol. La tolérance devenait alors égale à celle des rates pubères.

ARMSTRONG observe, en clinique, qu'une malade traitée pour cancer du sein par une association Vincaleucoblastine-testostérone tolérait des doses de Vincaleucoblastine beaucoup plus importantes sans présenter de leucopénie dès que la testostérone était supprimée.

JOHNSON pense que la thérapeutique hormonale mâle a peut-être agi de la même manière chez cette malade que l'absence de fonction ovarienne chez les rates impubères.

B. — ACTION CYTOSTATIQUE. POUVOIR ANTITUMORAL.

1° *Pouvoir antimitotique et antitumoral.*

Le pouvoir antimitotique de la Vincaleucoblastine, découvert d'abord fortuitement, a ensuite été démontré par des études expérimentales portant sur les leucémies de la souris et du rat, sur la tumeur ascitique d'Ehrlich et le sarcome 180 de la souris.

Ainsi : 10 injections quotidiennes de Vincaleucoblastine à une souris atteinte de leucémie P. 1524, à des doses allant de 0,05 à 0,6 mg/Kg., permettent d'obtenir une survie dont la durée est de 40 à 150 % plus longue que celle des témoins.

Des souris DBA/1, présentant un adénocarcinome mammaire, ont eu, après 10 jours de traitement à la dose de 0,3 mg/Kg/jour, une durée de survie prolongée de 64 %.

En outre, le chorio-épithéliome humain greffé dans la poche jugale du hamster s'est montré sensible à la Vincaleucoblastine à des doses bien tolérées par l'hôte.

2° *Action sur l'hématopoïèse.*

Les tissus de l'organisme qui ont un important pouvoir de multiplication subissent aussi l'influence cytostatique de la Vincaleucoblastine. Cette influence est particulièrement sensible sur le tissu hématopoïétique : les animaux traités par des doses suffisantes ont présenté une leucopénie pratiquement constante, secondaire à une dépression médullaire. Cet effet, très marqué sur la lignée granuleuse, est bien inférieur

et plus tardif sur la lignée rouge et à peu près nul sur la lignée mégacaryocytaire.

Cette leucopénie, proportionnelle à l'importance des doses administrées, est passagère : on observe secondairement une hyperplasie médullaire. La leucocytose revient d'autant plus rapidement à la normale que le traitement a été plus court.

Ainsi, la Vincalcoblastine, outre ses propriétés anti-tumorales favorables, possède aussi un pouvoir inhibiteur de la croissance d'autres tissus. C'est ce dernier effet qui limite son emploi thérapeutique. Mais l'expérimentation a aussi démontré que, à l'inverse d'autres antimitotiques tels la Méthylhydrazine, la Vincalcoblastine n'a aucune influence défavorable sur les réactions immunologiques.

3° Effets tératogènes.

Ils ont été observés quand le produit a été administré à des rates dans le dernier trimestre de leur gravidité : malformations qui ont porté sur la taille, la tête (anencéphalie, hydrocéphalie), le rachis et les extrémités.

Cependant des femmes traitées pendant toute leur grossesse ont accouché d'enfants normaux.

C. — MÉCANISME D'ACTION.

L'expérimentation sur le mécanisme d'action des alcaloïdes de la Pervenche a été faite sur des cellules humaines tumorales cultivées, sur des cellules médullaires de malades traités, sur des cellules d'ascites tumorales et de pleurésies néoplasiques prélevées et examinées avant et après traitement.

On a observé une inhibition des mitoses au stade de la Métaphase. Les noyaux cellulaires sont picnotiques et de forme arrondie, les chromosomes se raccourcissent et se recroquevillent mais restent par paires. Cette action apparaît dans les 24 heures. Jusqu'à la 58^e heure, on observe une augmentation linéaire de l'index mitotique atteignant 45 %. Cette action permet de juger l'activité du produit. Au-delà de la 58^e heure, apparaissent des mitoses pluricentriques anarchiques et des ponts en anaphase.

Le mécanisme intime de cette action est moins bien connu :

il semble s'agir de phénomènes métaboliques au niveau de l'acide glutamique. En effet : le fuseau serait protégé contre l'action de ce « poison fusorial » par certains acides aminés : les acides glutamique, aspartique, cetoglutarique, l'ornithine, la citruline, l'arginine. En outre, un antagonisme partiel est obtenu avec le tryptophane et le Coenzyme A.

La Vincalécoblastine apparaît donc comme un poison fusorial dont l'activité, stoppant les mitoses en métaphase, est analogue à celle de la Colchicine, mais peut-être plus durable.

II. — La Leurocristine

Sa structure chimique diffère peu de celle de la Vincalécoblastine : un radical CH_3 de la Vincalécoblastine est remplacé par un radical CHO dans la Leurocristine.

Ses propriétés pharmacologiques et toxicologiques sont très voisines de celles de la Vincalécoblastine.

A. — TOXICOLOGIE.

1° Toxicité aiguë.

La DL_{50} a été étudiée : par voie intraveineuse :

chez la souris et le rat elle est de 2 mg/Kg ;

chez le chien elle est de 0,2 mg/Kg.

Les signes de toxicité apparaissent donc pour des doses plus faibles qu'avec la Vincalécoblastine.

2° Toxicité subaiguë.

Les manifestations cliniques de toxicité chronique étudiées sur des rats, des lapins, des chats, des chiens, des singes, montrent que la toxicité est fonction de la dose administrée.

a) Elles sont d'ordre neurologique avec des convulsions et une paralysie des membres postérieurs ; d'ordre digestif, avec vomissements, diarrhées, anorexie et amaigrissement ; tégumentaire, avec alopecie.

b) Au point de vue hématologique, la leucopénie est moins importante qu'avec la Vincalécoblastine. C'est surtout la

toxicité générale, en particulier neurologique, qui limite l'utilisation de la Leurocristine.

B. — ACTIVITÉ ANTITUMORALE.

Les expériences faites en particulier sur la leucémie P 1534 greffée sur des souris de la lignée DBA/2 montrent qu'elle est très active sur divers néoplasmes expérimentaux.

— à des doses quotidiennes de 0,06 à 0,35 mg/Kg, par voie intrapéritonéale, on a obtenu une survie supérieure de 30 à 220 % par rapport aux témoins ;

— à des taux plus élevés, 60 % des animaux leucémiques ont été définitivement guéris. Cette efficacité de la Leurocristine a également été démontrée dans de nombreuses autres tumeurs expérimentales : l'adénocarcinome de la souris DBA/1, la leucémie spontanée de la souris AKR, le lymphosarcome de Mecca, l'ostéosarcome de Rideway.

C. — MÉCANISME D'ACTION.

« In vitro » et « in vivo », le mécanisme d'action de la Leurocristine semble être le même que celui de la Vincalécoblastine. Ni les effets toxiques ni la thérapeutique ne sont influencés par l'administration d'acide folique, d'acide folinique, de thymine, de cytidine, de guanine ou de Vitamine B₁₂.

L'index mitotique est là aussi directement proportionnel à la dose de Leurocristine.

La Leurocristine présente donc des propriétés très voisines de celles de la Vincalécoblastine : les deux alcaloïdes ont le même pouvoir antimitotique, des mécanismes d'action semblables. Cependant, la toxicité de la Leurocristine est un peu différente et ce sont plus les effets neurologiques qui en limitent l'utilisation que les effets hématologiques beaucoup moins marqués qu'avec la Vincalécoblastine.

Le métabolisme des deux produits marqués par le tritium, étudié chez le rat, montre qu'ils sont concentrés dans le foie avant d'être excrétés dans l'intestin qui représenterait ainsi la principale voie d'élimination.

CHAPITRE II

LA VINCALEUCOBLASTINE

I. — Modalités d'administration

La Vincaleucoblastine est présentée en flacons de 10 mg sous forme de poudre lyophilisée. Pour préparer une solution titrée à 1 mg/ml, le contenu d'une ampoule est dilué dans 10 ml de sérum physiologique.

L'injection se fait par voie veineuse, à raison d'une injection par semaine, systématiquement précédée d'une numération sanguine.

La posologie est fonction du nombre de leucocytes, et est en général :

20 mg si le nombre des leucocytes est supérieur à 15.000

15 mg si le nombre des leucocytes est entre 15.000 et 10.000

10 mg si le nombre des leucocytes est entre 10.000 et 6.000

5 mg si le nombre des leucocytes est entre 6.000 et 4.000

L'injection est repoussée d'une semaine si la leucopénie est inférieure à 4.000.

Un essai d'injections intrapleurales (7 mg au total) a donné un résultat médiocre sur une pleurésie (n° 25).

Ce schéma a souvent été adapté aux cas cliniques, et la dose n'a pas été fixée à l'avance.

Il est important de s'assurer que l'aiguille est bien dans la veine pour éviter une pénétration extra-vasculaire de la solution, ce qui peut provoquer une irritation locale importante.

II. — Les malades traités

La répartition des malades traités est la suivante :

Maladies de Hodgkin	61	(69 cures)
Leucoses aiguës	3	
Leucémie myéloïde	1	
Réticuloses malignes	4	
Réticulosarcomes	4	
Lymphosarcomes	3	
Myélome	1	

L'âge des malades varie entre 4 et 68 ans. On compte 51 hommes et 26 femmes. Tous sont en phase évolutive, mais celle-ci varie entre la deuxième poussée et le stade terminal (10 cas). Souvent, nombreux ont été les traitements déjà prescrits soit avant, soit en association : Radiothérapie, Cobaltothérapie, Corticoïdes, Cyclophosphamide, Moutarde à l'azote, Méthotrexate, Méthylhydrazine, 6-mercaptopurine, Chlorambucil. Deux malades ont été traités par la Leurocristine (n^{os} 67 et 76).

III. — Accidents

1° Tolérance sanguine.

Observée expérimentalement, l'action inhibitrice sur le tissu hématopoïétique est retrouvée en clinique. La leucopénie est très fréquente, précoce, après une dose moyenne de 20 mg. Elle se corrige en une semaine environ et n'empêche pas la reprise du traitement après le retour à la normale du nombre des globules blancs. Si une anémie ou une thrombopénie se produisent, elles sont plus tardives et le traitement ne les aggrave pas : elles ne peuvent être mises sur le compte de la Vincalécoblastine (cas 25, 26, 35, 55, 63, 65, 71, 72).

Ainsi, c'est seulement la leucopénie qui a limité dans certains cas la poursuite de la médication. Il a été retrouvé 40 leucopénies transitoires et 9 définitives, ces dernières chez des malades en phase avancée et déjà à tendance leucopénique. Le traitement a dû être interrompu dans 6 cas (cas 24, 35, 61, 73, 74, 76). Dans tous les autres cas, les injections ont été

espacées ou les doses diminuées ; en outre, l'administration d'ADN et de Vitamine B₄ a le plus souvent corrigé en une semaine les troubles hématologiques qui apparaissent plus ou moins intenses dès le lendemain de l'injection.

28 malades ont très bien toléré le traitement sur le plan hématologique.

2° Réactions « focales ».

Ce sont des réactions qui sont caractérisées, dès le début du traitement par une augmentation de volume des ganglions, s'accompagnant parfois de douleur. Ces réactions « focales » sont relativement rares, et il suffit de diminuer les doses pour pouvoir poursuivre le traitement. Un seul cas (n° 15) a exigé l'arrêt du traitement, mais les autres antimétaboliques ont entraîné les mêmes réactions.

Sur les 77 malades observés, 8 ont présenté des réactions focales abdominales avec nausées, vomissements, syndromes abdominaux aigus dont la Vincalécoblastine peut sûrement être rendue responsable.

Chez un malade (n° 69) les adénopathies superficielles gonflent considérablement le lendemain de chaque injection, en particulier les ganglions sus-claviculaires et cervicaux.

Ces réactions sont résumées dans le tableau n° 1.

3° Accidents divers.

D'autres manifestations d'intolérance ont pu être observées. En général, ce ne sont pas ces phénomènes très passagers qui ont fait arrêter le traitement.

On note ainsi : dans 6 cas : asthénie les jours qui suivent l'injection (cas 11, 43, 46, 50, 54, 61) ; dans 5 cas : poussée fébrile durant 48 heures après l'injection (cas 10, 26, 33, 47, 52) ; dans 4 cas : anorexie pendant les jours qui suivent l'injection (cas 50, 58, 61, 77) ; dans 2 cas : aggravation du prurit (cas 59, 60) ; un accident tétanique (n° 36) à la sixième injection, difficilement imputable à la Vincalécoblastine ; dans 8 cas : aggravation transitoire des douleurs et courbatures (cas 4, 5, 11, 13, 30, 33, 36, 65) ; deux malades se sont plaint d'une « impression d'être gonflées » après chaque injection

(cas 20, 22). Par ailleurs, nous avons relevé une intolérance veineuse (n° 8) et dans 1 cas (n° 32) la chute des cheveux a été importante.

Ces troubles ont été bénins et régressifs.

La voie intrapleurale, essayée une fois, n'a entraîné aucune intolérance.

En conclusion

La Vincaléucoblastine utilisée chez 77 malades, à des doses maxima de 20 mg hebdomadaires, par voie intraveineuse, a donné dans une proportion importante des manifestations d'intolérance d'apparition rapide : 63,6 % de leucopénies, et 44,2 % de troubles divers. L'ensemble de ces troubles n'a été que transitoire et n'a généralement pas empêché la poursuite du traitement. C'est le nombre des leucocytes qui a dicté les modalités d'administration : espacement des injections et doses. Il est en outre, dans les cas extrêmes, difficile de savoir si les troubles observés sont dus au traitement ou à l'évolution de la maladie elle-même.

IV. — Les résultats suivant les indications

A. — Maladie de Hodgkin : 61 cas.

L'appréciation des résultats est basée sur des critères de trois ordres :

- cliniques : température, prurit, hypertrophie des organes hématopoïétiques et des ganglions ;
- radiologiques : radiographies thoraciques, lymphographies, radiographies osseuses ;
- biologiques : étude du bilan inflammatoire.

On peut ainsi distinguer les modalités évolutives suivantes :

- effet ininterprétable (malade non suivi ou en phase terminale) ;
- échec total ;
- amélioration légère ;
- amélioration nette.

Tous les sujets sont en phase évolutive ; il s'agit toujours de formes plurirégionales, les formes initiales unifocales étant

ACCIDENTS DUS A LA VINCALEUCOBLASTINE

	Bonne tolérance	Leucopénie	Effets divers
malades :	10	36 : → 7 persistantes, toutes chez des malades en phase avancée et déjà à tendance leucopénique. → 29 transitoires n'empêchant pas la poursuite du traitement, sauf dans 5 cas (35, 61, 73, 74, 76).	18 <u>réactions diverses</u> : 3 Asthénies (43, 46, 54). 2 Asthénies + Anorexie (50, 61). 2 Anorexies (58, 77). 3 Poussées fébriles (26, 47, 52). 2 Aggravations des douleurs (30, 65). 1 Poussée fébrile + Aggravation des douleurs (33). 1 Aggravation du prurit (59, 60). 1 Accident tétanique + Aggravation des douleurs (36). 1 Chute importante des cheveux (32). 5 <u>réactions « focales »</u> : <u>Digestives</u> : 4 1 Vomissements + diarrhées (27). 1 Syndrome subocclusif douloureux après 25 mg (43). 1 Ballonnement abdominal + douleurs abdominales (58). 1 Nausées + vomissements (62). <u>Superficielle</u> : 1 1 Augmentation de volume des ganglions superficiels (69).
malades :	9	13 : → 2 persistantes chez des malades en phase avancée. → 11 transitoires ; le traitement n'est arrêté dans aucun cas.	<u>réactions diverses</u> : 1 Asthénie (11). 1 Poussée fébrile à 40° (10). 3 Aggravations des douleurs (4, 5, 13). 2 « Impression d'être gonflée » (22). 1 Intolérance veineuse (8). 4 <u>réactions focales</u> : 1 Nausées violentes (4). 1 Douleur épigastrique violente (13) arrêt du traitement. 1 Nausées + vomissements avec 15 mg rien avec 10 mg (20). 1 Nausées + oppression respiratoire pendant 48 heures après l'injection (22).
malades	16 (20,8 %)	49 (63,6 %).	34 (44,2 %), 22 de ces malades ont été aussi leucopéniques.

TABEAU N° 1

toujours traitées par la radiothérapie ou la cobalthérapie. En outre, dans de nombreux cas, les malades avaient déjà eu divers traitements antimétaboliques.

1° Action sur les signes généraux.

— la fièvre tombe dans 7 cas (n° 3, 14, 18, 22, 28, 45, 52) sur les 14 cas où la température est proche de 40°. Cette défervescence thermique, favorisée par la corticothérapie, s'est ensuite maintenue à un niveau normal ;

— le prurit diminue ou disparaît dans 5 cas sur 10 (n° 13, 18, 37, 60, 27).

— l'état général est favorablement influencé dans 11 cas (n° 2, 4, 6, 12, 13, 14, 18, 22, 29, 52, 60) sur 17 ; les malades se sentent en bien meilleur état avec reprise du poids et de l'appétit, retrouvent leur activité antérieure, se sentent capables de reprendre parfois leur activité professionnelle.

2° Action sur les localisations diverses.

L'action est sensible sur la localisation pulmonaire dans 5 cas sur 9 (n° 1, 3, 31, 32, 44) ; les adénopathies médiastinales régressent dans 6 cas sur 10 (n° 5, 16, 28, 35, 42, 59) ; une pleurésie disparaît sous traitement (n° 46) ; deux injections intra-pleurales sont peu efficaces.

L'atteinte hépatique a été améliorée dans un cas (n° 52), mais un cas d'ictère rétionnel n'a pas été influencé (n° 53). Un ictère régresse mais il semble s'agir d'une hépatite virale (n° 23).

Les douleurs osseuses ne sont améliorées que dans un cas sur trois (n° 6).

Les adénopathies superficielles ont régressé dans 8 cas sur 14 (n° 4, 8, 12, 13, 29, 35, 49, 60) ; cette diminution a été généralement partielle.

La Vincalécoblastine n'agit généralement qu'après trois ou quatre injections, soit en moyenne après une dose de 30 mg.

Ces résultats sont résumés dans les tableaux n° 2 et 3.

3° *Comparaison avec d'autres traitements.*

La Vincalécoblastine a souvent été prescrite à la suite de l'échec des autres traitements radiothérapeutiques ou antimitotiques, et le succès a parfois été sensible, ainsi que le montrent quelques exemples :

- Cas n° 6 : le Chlorambucil est devenu inactif ; la Vincalécoblastine améliore les signes généraux et les douleurs osseuses.
- Cas n° 31 : après l'échec total de la Cyclophosphamide, la forme médiastino-pulmonaire est améliorée par la Vincalécoblastine.
- Cas n° 38 : sous Cyclophosphamide, aggravation que la Vincalécoblastine arrête rapidement.
- Cas n° 46 : Radiothérapie et Moutarde à l'azote sont inefficaces. La Vincalécoblastine a une action remarquable sur la pleurésie.

Dans d'autres cas, au contraire, la Vincalécoblastine s'avère totalement inutile, alors que les autres traitements étaient encore actifs, ainsi :

- Cas n° 21 : efficacité de la Cyclophosphamide, échec de la Vincalécoblastine.
- Cas n° 50 : efficacité de la Cyclophosphamide et de la Moutarde à l'azote, alors que la Vincalécoblastine est mal tolérée et n'apporte aucune amélioration.

Dans d'autres cas, par exemple les cas n° 11, 17, 18, 33, 53, la Vincalécoblastine s'est révélée aussi inefficace que toutes les autres chimiothérapies essayées antérieurement. Enfin, les agents alcoylants et la radiothérapie ont permis d'obtenir des résultats satisfaisants dans des cas où la Vincalécoblastine avait échoué :

- Cas n° 7 et 20 : succès de la radiothérapie après échec de la Vincalécoblastine.
- Cas n° 30 : Cyclophosphamide, Moutarde à l'azote, radiothérapie, puis Chlorambucil prolongent la maladie que la Vincalécoblastine n'avait pu améliorer.

<i>Ininterprétable</i> 1	<i>Echec total</i> 15	<i>Amélioration légère</i> 15	<i>Amélioration nette</i> 6
suivi.	Pleurésie, Prurit, Dou- leurs.	Médiastino-Pulmonaire.	Prurit guéri 3 mois.
40 23 ans	25 N° 25, 50 ans, Inj. : 4	N° 32, 38 ans, Inj. : 10	N° 27, 38 ans, Inj. :
	Fièvre, Dyspnée, Foie. N° 26, 38 ans, Inj. : 3	Médiastino-Pulmonaire. N° 31, 33 ans, Inj. : 8	Médiastino-cervicale. Fièvre Splénomégalie. N° 28, 16 ans, Inj. :
	Adénopathies axillaires N° 30, 40 ans, Inj. : 2	Douleurs dans localisa- tion cœcale. N° 36, 36 ans, Inj. : 7	Adénopathies, Etat g- néral, Atélectasie. N° 29, 16 ans, Inj. : 1
	Douleurs osseuses, Etat général, Adénopa- thies. N° 33, 21 ans, 2 cures : 5 + 8.	Prurit. N° 37, 4 ans, Inj. : 7	Adénopathies axillaires et médiastinales. N° 35, 16 ans, Inj. : 1
	Médiastino-pulmonaire N° 34, 28 ans, Inj. : 5	Asthénie (échec sur lo- calisation pulmonai- re). N° 38, 19 ans, Inj. : 5	Atélectasie. N° 43, 25 ans, Inj. :
	Fièvre, Etat général. N° 47, 41 ans, Inj. : 2	Adénopathies abdomi- nales douloureuses. N° 39, 17 ans, Inj. : 8	Pleurésie. N° 46, 13 ans, Inj. : 1
	Prurit, Dyspnée, Etat général. N° 50, 23 ans, Inj. : 5	Douleurs abdominales et verrues. N° 41, 28 ans, Inj. : 8	
	Prurit. N° 51, 61 ans, Inj. : 7	Médiastino-Pleurale. N° 42, 23 ans, Inj. : 7	
	Ictère. N° 53, 45 ans, Inj. : 5	Pulmonaire. N° 44, 13 ans, Inj. : 12	
	Adénopathies diffuses, Péricardite. N° 54, 31 ans, Inj. : 12	Douleurs abdominales, Fièvre. N° 45, 23 ans, Inj. : 12	
	Fièvre, Etat général N° 55, 21 ans, Inj. : 3	Douleurs dans localisa- tion gastrique. Etat général. Pas de mo- dification radio. N° 48, 37 ans, Inj. : 22	
	Médiastin. N° 56, 16 ans, Inj. : 5	Adénopathies périphé- riques. N° 49, 51 ans, Inj. : 6	
	Fièvre, Adénopathie axillaire. N° 57, 20 ans, Inj. : 12	Fièvre, Etat général, Localisation hépati- que. N° 52. 35 ans, Inj. : 8	
	Adénopathies abdomi- nales. N° 58, 29 ans, Inj. : 7	Adénopathies médiasti- nales (échec sur prurit). N° 59, 46 ans, Inj. : 7	
	Médiastino pulmonaire. N° 61, 26 ans, Inj. : 4	Etat général, Prurit, Adénopathies super- ficielles. N° 60, 27 ans, Inj. : 9	

RESULTATS (24 FEMMES) : MALADIE DE HODGKIN

<i>Ininterprétable</i> 4	<i>Echec total</i> 7	<i>Amélioration légère</i> 10	<i>Amélioration nette</i> 3
Adénopathies. Systématique après accouchement. N° 9, 26 ans, Inj. : 2 10	Fièvre, Médiastin, Douleurs osseuses. N° 7, 46 ans, Inj. : 4 + 5.	Douleurs lombo-sciati- ques, Etat général. N° 2, 18 ans, Inj. : 9	Médiastino-pulmonaire (Rémission de 16 mois). N° 1, 37 ans, Inj. :
Systématique d'entretien N° 10, 43 ans, Inj. : 5	Fièvre, Adénopathies abdominales. N° 11, 52 ans, Inj. : 10	Fièvre, Pulmonaire, Evolution ralentie N° 3, 32 ans, Inj. : 15	Tumeur parasternale. Adénopathie médias- tinale. N° 5, 42 ans, Inj. :
Etat terminal. N° 19, 32 ans, Inj. : 1	Etat général, Prurit, Ballonnement. N° 15, 56 ans, Inj. : 4	Sus-claviculaires. Etat général. N° 4, 35 ans, Inj. : 8	Prurit, Adénopathie axillaire (26 mois d'amélioration) N° 13, 25 ans, Inj. : 1
Etat probablement général. N° 23, 45 ans, Inj. : 6	Médiastin. N° 17, 16 ans, Inj. : 6	Signes généraux, Dou- leurs osseuses. (Echec de la 2 ^e cure) N° 6, 41 ans, Inj. : 5 + 3.	
	Pulmonaire. N° 20, 33 ans, Inj. : 8	Adénopathies cervica- les et abdominales. N° 8, 38 ans, Inj. : 8	
	Signes généraux. Diffusion ganglion- naire. N° 21, 29 ans, Inj. : 4	Etat général. Adénopathie axillaire N° 12, 40 ans, Inj. : 9 + 13.	
	Fièvre, Médiastin. N° 24, 37 ans, Inj. : 2	Etat général. Fièvre. Masse pelvienne (3 mois). N° 14, 25 ans, Inj. : 10	
		Adénopathies hilaires (intolérance aux do- ses plus 5 mg) N° 16, 37 ans, Inj. : 3	
		Etat général. Prurit. Fièvre (nul sur péri- cardite). N° 18, 32 ans, Inj. : 9	
		Douleurs thoraciques, Fièvre. N° 22, 40 ans, Inj. : 15	

TABLEAU N° 3

- Cas n° 21 : Cyclophosphamide et Méthylhydrazine ont une action remarquable après l'échec de la Vincalécoblastine.
- Cas n° 54 : le prurit diminue sous Moutarde à l'azote, après échec de la Vincalécoblastine.
- Cas n° 56 et 57 : succès du Chlorambucil d'entretien après échec de la Vincalécoblastine.
- Cas n° 58 : la Méthylhydrazine a une action spectaculaire où la Vincalécoblastine a échoué.

On peut conclure, d'après ces exemples, qu'il n'y a pas de résistance croisée entre les agents alcoylants et la Vincalécoblastine ; certains malades déjà traités par d'autres chimiothérapies, ont très bien réagi à la Vincalécoblastine, compte tenu que plus le nombre de poussées évolutives augmente, plus la maladie s'aggrave et plus est aléatoire l'action des agents chimiothérapeutiques. Ce fait est particulièrement intéressant quand il s'agit du traitement de cas avancés, voire terminaux.

4° Résultats globaux.

Le tableau n° 4 résume les résultats obtenus sur 61 malades. 56 essais thérapeutiques ont pu être interprétés et 5 n'ont pu être suivis.

Sur 56 cas interprétables nous avons obtenu :

22 échecs totaux (39,3 %),

25 améliorations légères (44,7 %),

9 améliorations nettes (16 %),

soit 60,7 % de résultats pour 39,3 % d'échecs complets.

Les améliorations les plus nettes sont obtenues chez des malades dont la moyenne d'âge est 25 ans, les échecs complets étant observés pour une moyenne d'âge de 35 ans.

En conclusion

L'efficacité de la Vincalécoblastine est certaine dans la maladie de Hodgkin pour près des 2/3 des cas traités.

Les effets ont été surtout sensibles sur les signes généraux et les localisations ganglionnaires, moins fréquents sur les

autres localisations qui font souvent entrer la maladie dans une phase irréversible.

Le médicament est intéressant par les résultats obtenus mais surtout par l'absence de résistance croisée avec la radiothérapie, les agents alcoylants et la Méthylhydrazine. En outre, la tolérance est relativement bonne, vu le caractère réversible de la leucopénie et la bénignité des accidents.

Noter aussi le maniement facile de ce produit qui permet à certains malades de poursuivre leur traitement sans interrompre leur activité.

En dépit de ces avantages, la Vincaleucoblastine n'apporte en aucun cas la guérison du malade ; elle ne donne que des rémissions plus ou moins complètes, comme les autres chimiothérapies. Elle est indiquée dans les formes disséminées, la radiothérapie et la chirurgie gardant toute leur valeur en présence d'une localisation unique.

Le choix entre la Vincaleucoblastine et les autres chimiothérapies peut être difficile, mais son emploi semble indiqué dans les cas d'inefficacité des autres traitements, du fait de l'absence de résistance croisée.

B. — Résultats dans d'autres variétés d'hématosarcomes.

La Vincaleucoblastine a été donnée dans d'autres variétés d'hématosarcomes : 16 cas ont ainsi été traités :

3 Leucoses aiguës, 1 Leucémie myéloïde, 4 réticuloses malignes, 4 Réticulosarcomes, 3 Lymphosarcomes, 1 Myélome.

Ces affections étant très diverses, le nombre de malades par maladie est peu élevé. Le tableau n° 5 résume les résultats obtenus dans ces différents cas.

Les malades étaient là aussi à un stade avancé de leur maladie.

Les accidents d'intolérance ont été les mêmes qu'au cours du traitement des maladies de Hodgkin (tableau n° 1).

On peut grouper les résultats sur les signes généraux qui sont semblables dans ces différentes affections, ainsi que sur les diverses localisations.

1° *Accidents.*

— Sur le plan hématologique, 7 malades tolèrent bien le traitement.

On note : 2 leucopénies définitives (Cas n° 72, 73), mais il faut noter qu'il s'agissait de deux Réticulosarcomes à tendance spontanément leucopénique.

Sur 7 leucopénies transitoires, deux exigent l'arrêt du traitement (n° 74, 76).

— Le traitement a donné lieu à des nausées et vomissements dans un cas de Leucose aiguë (n° 62), à une aggravation des douleurs et un œdème du bras dans un cas de Myélose (n° 65), à une recrudescence de l'anorexie et des vertiges dans un cas de Myélome (n° 77).

2° *Action sur les signes généraux.*

— Dans un seul cas la défervescence thermique est notable (n° 68).

— La vitesse de sédimentation n'est généralement pas influencée.

— L'état général n'est amélioré que dans un cas de Leucose aiguë (n° 62). Il est simplement maintenu dans deux cas de Réticulose aiguë (n° 66, 69).

— Le prurit disparaît dans une Réticulose généralisée (n° 68).

3° *Etude analytique.*

— Sur 3 cas de Leucose aiguë, nous avons observé : un effet très favorable sur l'état général, la fièvre et la phlébite (n° 62), une disparition de courte durée des myéloblastes dans le sang (n° 64) et un échec total (n° 63).

— Le cas de Myélose voit une régression notable de la splénomégalie, très transitoire récidivant sous traitement (n° 65).

— Sur 4 cas de Réticulose maligne on a obtenu : une diminution des adénopathies après une dose totale de 15 mg (n° 66), une diminution des adénopathies cervicales qui réapparaissent sous traitement (n° 69), une diminution transitoire

du prurit (n° 68), et un échec total dans une forme terminale où la Leurocristine s'avère aussi inefficace (n° 67).

— Sur les 4 Réticulosarcomes traités nous avons eu : une action nette sur le volume des ganglions et nulle sur les douleurs osseuses (n° 70), 3 échecs complets (n° 71, 72, 73).

— La Vincaleucoblastine n'influence pas deux cas de Lymphosarcomes (n° 74, 76), et un autre cas voit seulement une légère amélioration de l'œdème du membre inférieur après 45 mg (n° 75).

— L'échec a été complet dans le seul cas de Myélome traité (n° 77).

4° Comparaison avec les traitements antérieurs et postérieurs.

Dans le cas n° 62 (Leucose aiguë) la Vincaleucoblastine, utilisée d'emblée, s'est montrée efficace.

Dans les autres cas, elle n'a été utilisée qu'à une phase avancée de la maladie ; les malades ont donc subi de nombreux traitements antérieurs :

— Cas n° 65 : Myélose devenue résistante au Chlorambucil, succès transitoire de 40 mg de Vincaleucoblastine sur la splénomégalie.

— Cas n° 66 : Succès partiel de la 6-Mercaptopurine sur la splénomégalie, influence notable de la Vincaleucoblastine sur la rate et les ganglions dans cette Réticulose aiguë.

— Cas n° 69 : Réticulose ganglionnaire : inefficacité totale de la Méthylhydrazine et du Chlorambucil. Régression notable des adénopathies sous Vincaleucoblastine.

— Cas n° 71 : Réticulosarcome bien stabilisé par radiothérapie et Moutarde à l'azote, mais échec complet d'une cure de 49 mg de Vincaleucoblastine.

— Cas n° 72 : Réticulosarcome : succès de la moutarde à l'azote (31 mg), de la radiothérapie et du Chlorambucil, échec de la Vincaleucoblastine à la phase de généralisation (32 mg).

— Cas n° 73 : Réticulosarcome sur lequel la Cyclophosphamide et la radiothérapie ont été peu efficaces. Echec de la Vincaleucoblastine (17 mg) à un stade tardif.

— Cas n° 76 : Influence favorable de la Moutarde à l'azote sur ce Lymphosarcome, succès très transitoire de la Leurocristine (8 mg). Echec de la Vincalcoblastine. Ultérieurement, échec aussi de la Méthylhydrazine et de la Cyclophosphamide. Dans d'autres cas, l'inefficacité de la Vincalcoblastine a fait reprendre d'autres traitements.

— Cas n° 64 : Effet très transitoire de la Vincalcoblastine ; le Méthotrexate se montre aussi inefficace dans cette Leucose aiguë.

— Cas n° 67 : Réticulose maligne : la Vincalcoblastine n'a aucune influence sur les localisations cutanées. La Moutarde à l'azote utilisée ultérieurement a un effet spectaculaire. Echec total de la Leurocristine au stade terminal.

— Cas n° 68 : La Vincalcoblastine (76 mg) a fait disparaître partiellement le prurit dans cette Réticulose maligne. Echec total de la Méthylhydrazine essayée ensuite.

— Cas n° 74 : Lymphosarcome dont la deuxième poussée évolutive est résistante à la Vincalcoblastine (35 mg). La radiothérapie est reprise avec succès.

— Cas n° 75 : Les œdèmes des membres inférieurs dus à ce Lymphoblastosarcome inguinal ont un peu régressé sous Vincalcoblastine (45 mg). Efficacité ensuite de la radiothérapie (3200r), mais échec de la Méthylhydrazine (6,5 g).

Il n'y a donc pas de résistance croisée, ce que nous avons déjà remarqué dans l'étude des résultats sur la maladie de Hodgkin. Un traitement chimiothérapique ou radiothérapique immédiatement antérieur à la Vincalcoblastine ne nuit pas à l'action de celle-ci, et un traitement immédiatement postérieur à la Vincalcoblastine peut aussi être efficace.

5° Résultats globaux.

Les résultats obtenus au cours des 16 cures thérapeutiques se résument ainsi :

amélioration notable :	1
amélioration légère :	7
échec total :	8

Ils se répartissent ainsi :

	Nombre de malades	Action remarquable	Action modérée	Echec total
Leucoses aiguës	3	1	1	1
Leucémie myéloïde .	1		1	
Réticuloses malignes	4	0	3	1
Réticulosarcomes ..	4	0	1	3
Lymphosarcomes ..	3	0	1	2
Myélome	1			1
	—	—	—	—
	16	1	7	8

TABLEAU N° 5

En conclusion

Le nombre de malades par affection est peu élevé, mais, globalement, 50 % des essais se sont soldés par un échec complet, et dans 7 cas sur 16 les résultats ont été très transitoires, un seul cas de Leucose aiguë hémocytoblastique ayant été très favorablement influencé. Les Réticuloses malignes semblent avoir le mieux réagi (3 améliorations légères sur 4 malades).

Compte tenu du petit nombre des malades traités et du stade avancé des affections, il est difficile de tirer des conclusions. Cependant, la Vincalcoblastine ne semble pas trouver beaucoup d'indications dans ces hématosarcomes. Elle a encore l'avantage de pouvoir être essayée dans ces diverses affections, surtout en phase avancée, du fait de l'absence de résistance croisée.

OBSERVATIONS

CAS N° 1 : A..., ♀, 37 ans (n° 8330).

Maladie de Hodgkin à forme cervico médiastinale. La troisième et la quatrième poussée sont favorablement influencées par la Vincaléucoblastine.

Diagnostiquée en 1953, cette Maladie de Hodgkin à forme cervico-médiastinale est traitée par radiothérapie. Rechute en 1958, stabilisée par exérèse et irradiations du ganglion sus-hilaire gauche. En 1963, troisième poussée avec opacité du poumon opposé. Du 13 septembre au 8 novembre, 6 injections de Vincaléucoblastine (55 mg) ont un effet favorable pendant 16 mois. La quatrième poussée est aussi bien influencée par une deuxième cure. L'effet sur la forme pulmonaire et l'atélectasie bronchique est très net et dure 16 mois. La tolérance a été bonne malgré la tendance leucopénique au début.

CAS N° 2 : B... Raymonde, ♀, 18 ans (n° 2045).

Deuxième poussée d'une maladie de Hodgkin grave que la Vincaléucoblastine améliore nettement sur le plan général. Les douleurs du membre inférieur droit et les lombalgies sont favorablement influencées, mais l'évolution ultérieure demeure inchangée. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin se manifestant d'emblée par une température élevée, des adénopathies sus-claviculaires, médiastinales et des ganglions abdominaux : 25 mg de Moutarde à l'azote et des irradiations de 3000 r sur chaque champ ganglionnaire pathologique sont efficaces et bien supportés.

Récidive fébrile le 7 février 1964. avec sciatique et lombalgies. mauvais état général. douleurs épigastriques post prandiales nausées. La Vincaléucoblastine est commencée le 13 février et terminée le 24 avril, soit 9 injections (105 mg). A la quatrième injection, nette amélioration de l'état général, disparition de la sciatique. Légère leucopénie qui conduit à diminuer la dose à la septième injection. On complète enfin le traitement par la radiothérapie lombaire et dorsale. Décès en septembre 1964.

CAS N° 3 : B... Yvonne, ♀, 32 ans (n° 20482).

Maladie de Hodgkin ancienne évoluant depuis 1958. La Vincalécoblastine, active sur la température, ne fait que ralentir l'évolution. DÉCÈS.

Depuis le début de son évolution, cette maladie de Hodgkin a été traitée par irradiation sous-claviculaire et axillaire droite, puis une cure de 22 mg de Moutarde à l'azote, suivie d'une cure d'entretien au Cyclophosphamide. Rechute en 1963, avec adénopathie trachéale droite et bronchique : la radiothérapie et le Cyclophosphamide sont efficaces, jusqu'à l'apparition d'une dyspnée qui régresse sous Moutarde à l'azote. En juillet 1963, une image récidive : une irradiation de 3000 r suivie d'une cure de Chlorambucil permettent une remontée de l'état général, une chute de la température. Mais la vitesse de sédimentation demeure accélérée et l'image pulmonaire inchangée.

La Vincalécoblastine est alors décidée. La cure dure quatre mois à raison d'une injection de 12 mg par semaine. Elle est bien tolérée, la température baisse, mais on ne constate qu'un ralentissement de l'évolution. La malade était, à son stade terminal, devenue aussi insensible aux autres chimiothérapies.

CAS N° 4 : M... Renée, ♀, 35 ans (n° 21411).

Maladie de Hodgkin de découverte récente à localisation multiples. La Vincalécoblastine, à la deuxième poussée évolutive, est mal supportée malgré les doses faibles utilisées ; cependant, bon effet sur l'état général, mais persistance des adénopathies sus-claviculaires.

Cette Maladie de Hodgkin, diagnostiquée en août 1965, se généralise en septembre : amaigrissement, céphalées, vertiges après les repas, ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux et sus-claviculaires ; à la lymphographie : petite stase pelvienne. La radiothérapie alors utilisée est mal supportée, mais stabilise la maladie.

La Vincalécoblastine est commencée en décembre 1965 à doses faibles (5 mg par injection) : la troisième dose est mal supportée : fatigue, nausées, douleurs scapulo-humérales. L'état général est bon, la vitesse de sédimentation à 7 %. Les injections suivantes voient se répéter les mêmes incidents. Après 40 mg au total, les adénopathies sus-claviculaires gauches persistent.

La tolérance a donc été médiocre, et le résultat sur les adénopathies peu sensible, mais les doses employées ont été faibles.

CAS N° 5 : B... Pierrette, ♀, 42 ans (n° 20744).

Maladie de Hodgkin évoluant depuis dix ans. La Vincalécoblastine, mal supportée, n'apporte pas d'amélioration fonctionnelle mais une disparition de la tuméfaction parasternale.

De 1953 à 1963, la malade a été stabilisée par trois cures de Moutarde à l'azote (25 mg à chaque cure), la radiothérapie et le Chlorambucil.

La Vincaléucoblastine est commencée en juillet 1963 lors de l'apparition d'une tuméfaction douloureuse parasternale et d'une infiltration hilare droite. Dès la troisième injection de 8 mg, diminution de la tuméfaction et de l'image médiastinale. Mais l'intolérance sanguine et digestive des doses suivantes impliquent l'arrêt de la cure.

Aucune amélioration fonctionnelle n'a été notée sous Vincaléucoblastine, mais l'image radiologique a régressé et la Vitesse de sédimentation a été ralentie.

CAS N° 6 : B... Hélène, ♀, 41 ans (n° 20576).

Maladie de Hodgkin à localisation vertébrale. La paraplégie s'aggrave au cours du traitement. DÉCÈS.

Cette maladie de Hodgkin débute en 1960 par des douleurs dorsales et de nombreuses localisations ganglionnaires. La radiothérapie permet une rémission de dix-huit mois. La première rechute est traitée avec succès par 30 mg de Moutarde à l'azote et irradiations, suivies d'une cure de Chlorambucil qui permet le maintien de l'état général, avec une température normale, jusqu'en avril 1963 où apparaissent un prurit et des clochers thermiques que le Cyclophosphamide améliore.

En novembre 1963 : baisse de l'état général, troubles digestifs ; une cure de Vincaléucoblastine de cinq injections (53 mg) est bien supportée. Les nausées diminuent, ainsi que les douleurs dorsales, mais leucopénie à 2000 leucocytes en fin de traitement ; la paraplégie s'aggrave en cours de traitement. La radiothérapie en D₅D₆ soulage la malade qui reçoit, entre avril et décembre 1964 trois injections de Vincaléucoblastine (30 mg) inefficace sur la paraplégie. A la phase terminale, l'effet de la Méthylhydrazine est aussi nul.

La Vincaléucoblastine, au cours des deux cures, a été bien supportée, et l'effet favorable, mais la paraplégie a été aggravée pendant la première série d'injections et n'a pas été améliorée par la seconde cure. Noter que les autres chimiothérapies étaient devenues aussi inefficaces.

CAS N° 7 : C..., ♀, 46 ans (n° 18740).

Troisième rechute d'une Maladie de Hodgkin à forme médiastinale. Intolérance sanguine et tableau hémoptysique rendent difficile la poursuite du traitement par la Vincaléucoblastine.

Maladie de Hodgkin stabilisée à deux reprises par la radiothérapie sus claviculaire et médiastinale (1961 et 1962).

En février 1964 : rechute avec fièvre, toux et infiltration importante. Après cinq injections de Vincaléucoblastine, arrêt de la cure du fait de la toux et de l'hémoptysie.

Nouvel essai de Vincaléucoblastine en octobre, lors de l'apparition de douleurs osseuses et de lésion en L₂. Arrêt des injections : à la cinquième dose, leucopénie (1000 GB) et peu d'amélioration des douleurs. Radiothérapie lombaire.

L'effet a été pratiquement nul, la première cure a dû être interrompue à cause de l'hémoptysie survenue en cours de traitement, la seconde à cause de la leucopénie.

CAS N° 8 : C... Suzanne, ♀, 38 ans (n° 20877).

Maladie de Hodgkin évoluant depuis 1960. La Vincaléucoblastine, vu son effet favorable sur le volume des ganglions, est poursuivie malgré la leucopénie transitoire et l'intolérance veineuse.

Cette Maladie de Hodgkin s'est aggravée progressivement malgré les traitements successifs (Radiothérapie, Moutarde à l'azote, Cyclophosphamide).

Récidive avec importante atteinte cervicale et abdominale : de septembre 1964 à février 1965, huit injections de Vincaléucoblastine (105 mg) sont pratiquées. Les dernières doses sont mal tolérées sur le plan veineux. Leucopénie (3000 GE) après 45 mg.

Le traitement sera poursuivi par radiothérapie et Chlorambucil.

Il paraît y avoir eu une action sur le volume des ganglions cervicaux et sur les ganglions abdominaux. La tolérance a été bonne.

CAS N° 9 : D... Claudette, ♀, 26 ans (n° 20180).

Découverte fortuite d'une gravidité chez une jeune femme traitée à la Vincaléucoblastine pour une Maladie de Hodgkin à forme sus-claviculaire, axillaire et médiastinale. Accouchement d'un enfant normal en décembre 1963.

Maladie de Hodgkin diagnostiquée en février 1963. Une cure de 25 mg de Moutarde à l'azote, puis radiothérapie et cobaltothérapie sont parfaitement supportées. En juin, l'apparition d'une adénopathie axillaire droite et d'une tuméfaction du sein gauche, sous cobaltothérapie, font décider d'une cure de Vincaléucoblastine.

Après deux injections de 6 et 7 mg à huit jours d'intervalle, découverte d'une gravidité datant déjà de trois mois, ce qui conduit à l'interruption de cette thérapeutique.

Accouchement d'un enfant normal le 9 décembre. La Vincaléucoblastine est recommencée pour prévenir une poussée évolutive à l'accouchement. Après 10 injections entre le 6 décembre 1963 et le 6 mars 1964 (104 mg), l'état général est bon, l'état local demeure

stationnaire. Noter cependant l'apparition de douleurs lombaires importantes à la huitième injection.

Un traitement radiothérapique est repris, puis toute thérapeutique abandonnée jusqu'en janvier 1966, où la malade présente une nouvelle poussée.

Sous Vincaleucoblastine, l'état est surtout demeuré stationnaire ; l'effet positif est discutable, mais il n'y a pas eu d'évolution après l'accouchement. La tolérance a été bonne. la grossesse, au troisième mois, n'a pas souffert de la thérapeutique.

CAS N° 10 : D... Antoinette, ♀, 43 ans (n° 20514).

Maladie de Hodgkin ancienne, stabilisée pendant 10 ans, au point de vue ganglionnaire. La poussée évolutive, avec tendance leucopénique, est traitée d'emblée par la Vincaleucoblastine. Effet satisfaisant sur les ganglions abdominaux ; l'intolérance oblige à prendre le relais par le Chlorambucil après cinq injections.

Maladie de Hodgkin qui évolue depuis dix ans, stabilisée au point de vue ganglionnaire : la radiographie pulmonaire du 30 octobre 1963 est sensiblement normale. En novembre : toux importante, température élevée persistante et deux hémoptysies. On note en outre un ulcère du bulbe. A la lymphographie : importants ganglions abdominaux. Cinq injections de Vincaleucoblastine (45 mg) commencées le 12 décembre 1963, ont un effet satisfaisant sur les adénopathies inguinales. La tolérance sanguine est relativement bonne, mais les dernières doses sont mal supportées : clochers fébriles à 40° pendant deux jours après les deux dernières injections.

Le Chlorambucil est alors essayé, sans succès bien net. L'asthénie s'accroît et la tendance leucopénique gêne ce traitement.

CAS N° 11 : F... Régine, ♀, 52 ans (n° 20140).

Tolérance médiocre et effet pratiquement nul de la Vincaleucoblastine dans cette Maladie de Hodgkin récente à localisations multiples.

Maladie de Hodgkin sévère, débutant en février 1963, avec fièvre et adénopathies sus-claviculaires et médiastinales. Radiothérapie, cobalt, puis 25 mg de Moutarde à l'azote n'empêchent pas la rechute en septembre 1963 avec localisations cervicale médiastinale, lombaire et pelvienne. Une cure de 10 injections de Vincaleucoblastine (98 mg) est entreprise le 10 septembre. Après chaque injection, asthénie importante pendant 4 ou 5 jours. Bonne tolérance sanguine, mais effet nul : en fin de traitement, poussées fébriles et adénopathie inguinale.

Par la suite, Méthylhydrazine et Cyclophosphamide sont assez mal supportées et peu efficaces.

CAS N° 12 : G... Marie-Louise, ♀, 40 ans (n° 20114).

Maladie de Hodgkin sur laquelle une première cure n'a qu'un effet médiocre ; une seconde cure apporte une nette amélioration ganglionnaire. Apparition d'ictère après traitement. DÉCÈS.

En 1962, confirmation de cette Maladie de Hodgkin : prurit, fièvre et adénopathies médiastinales sans signes fonctionnels. 27 mg de Moutarde à l'azote et radiothérapie sont efficaces sur l'état général et le prurit.

La radiodermite et une adénopathie axillaire droite font entreprendre la Vincaléucoblastine ; de juin à septembre 1963 : 9 injections (83 mg). Persistance d'une adénopathie axillaire droite et sus-claviculaire, mais bon état général. Deux mois après : ictère par hépatite d'inoculation probable.

Reprise de la Vincaléucoblastine à la deuxième rechute avec prurit et augmentation du ganglion axillaire droit. Dès le début, apparition d'une leucopénie (2500 GB) : le traitement est poursuivi, et de février à novembre 1964 la malade re-çoit 186 mg : action favorable sur les ganglions, mais médiocre tolérance.

Peu d'effet de la première cure, mais la malade est satisfaite. En outre, apparition d'un ictère.

Deuxième cure : action nette sur les adénopathies, et la leucopénie transitoire n'empêche pas la poursuite aux mêmes doses (15 mg) en les espaçant de un mois. Mais douleurs diffuses sus-sternales et lombaires, surtout quelques jours après l'injection, cela en fin de cure.

Ultérieurement, Moutarde à l'azote et Méthylhydrazine, bien supportées, n'empêcheront pas la généralisation de la maladie.

CAS N° 13 : B... Denise, ♀, 25 ans (n° 16257).

Maladie de Hodgkin à localisation cervicale, évoluant depuis 4 ans. Récidive que la Vincaléucoblastine améliore peu : les images pulmonaires persistent et les douleurs dorsales apparaissent sous traitement. En outre, tendance leucopénique dès le début. La cure est cependant continuée (100 mg au total) vu la légère amélioration clinique en fin de traitement.

Maladie de Hodgkin évoluant depuis 1958, stabilisée jusqu'en octobre 1962. La première rechute à forme surtout prurigineuse est améliorée par 21 mg de Moutarde à l'azote bien supportée. En janvier 1963, athénie, prurit, adénopathies médiastinales. A la lymphographie : atteinte des ganglions en C₂-C₃ et atteinte pelvienne.

Devant la diffusion ganglionnaire, la Vincaléucoblastine est commencée ; les leucocytes descendent à 3000 dès la première injection de 10 mg ; de même après 30 mg. Le prurit diminue, les adénopathies persistent et des douleurs dorsales hautes apparaissent, régressent par

stationnaire. Noter cependant l'apparition de douleurs lombaires importantes à la huitième injection.

Un traitement radiothérapique est repris, puis toute thérapeutique abandonnée jusqu'en janvier 1966, où la malade présente une nouvelle poussée.

Sous Vincalcoblastine, l'état est surtout demeuré stationnaire ; l'effet positif est discutable, mais il n'y a pas eu d'évolution après l'accouchement. La tolérance a été bonne. la grossesse, au troisième mois, n'a pas souffert de la thérapeutique.

CAS N° 10 : D... Antoinette, ♀, 43 ans (n° 20514).

Maladie de Hodgkin ancienne, stabilisée pendant 10 ans, au point de vue ganglionnaire. La poussée évolutive, avec tendance leucopénique, est traitée d'emblée par la Vincalcoblastine. Effet satisfaisant sur les ganglions abdominaux ; l'intolérance oblige à prendre le relais par le Chlorambucil après cinq injections.

Maladie de Hodgkin qui évolue depuis dix ans, stabilisée au point de vue ganglionnaire : la radiographie pulmonaire du 30 octobre 1963 est sensiblement normale. En novembre : toux importante, température élevée persistante et deux hémoptysies. On note en outre un ulcère du bulbe. A la lymphographie : importants ganglions abdominaux. Cinq injections de Vincalcoblastine (45 mg) commencées le 12 décembre 1963, ont un effet satisfaisant sur les adénopathies inguinales. La tolérance sanguine est relativement bonne, mais les dernières doses sont mal supportées : clochers fébriles à 40° pendant deux jours après les deux dernières injections.

Le Chlorambucil est alors essayé, sans succès bien net. L'asthénie s'accroît et la tendance leucopénique gêne ce traitement.

CAS N° 11 : F... Régine, ♀, 52 ans (n° 20140).

Tolérance médiocre et effet pratiquement nul de la Vincalcoblastine dans cette Maladie de Hodgkin récente à localisations multiples.

Maladie de Hodgkin sévère, débutant en février 1963, avec fièvre et adénopathies sus-claviculaires et médiastinales. Radiothérapie, cobalt, puis 25 mg de Moutarde à l'azote n'empêchent pas la rechute en septembre 1963 avec localisations cervicale médiastinale, lombaire et pelvienne. Une cure de 10 injections de Vincalcoblastine (98 mg) est entreprise le 10 septembre. Après chaque injection, asthénie importante pendant 4 ou 5 jours. Bonne tolérance sanguine, mais effet nul : en fin de traitement, poussées fébriles et adénopathie inguinale.

Par la suite, Méthylhydrazine et Cyclophosphamide sont assez mal supportées et peu efficaces.

CAS N° 12 : G... Marie-Louise, ♀, 40 ans (n° 20114).

Maladie de Hodgkin sur laquelle une première cure n'a qu'un effet médiocre ; une seconde cure apporte une nette amélioration ganglionnaire. Apparition d'ictère après traitement. DÉCÈS.

En 1962, confirmation de cette Maladie de Hodgkin : prurit, fièvre et adénopathies médiastinales sans signes fonctionnels. 27 mg de Moutarde à l'azote et radiothérapie sont efficaces sur l'état général et le prurit.

La radiodermite et une adénopathie axillaire droite font entreprendre la Vincaléucoblastine ; de juin à septembre 1963 : 9 injections (83 mg). Persistance d'une adénopathie axillaire droite et sus-claviculaire, mais bon état général. Deux mois après : ictère par hépatite d'inoculation probable.

Reprise de la Vincaléucoblastine à la deuxième rechute avec prurit et augmentation du ganglion axillaire droit. Dès le début, apparition d'une leucopénie (2500 GB) : le traitement est poursuivi. et de février à novembre 1964 la malade re-çoit 186 mg : action favorable sur les ganglions. mais médiocre tolérance.

Peu d'effet de la première cure, mais la malade est satisfaite. En outre, apparition d'un ictère.

Deuxième cure : action nette sur les adénopathies. et la leucopénie transitoire n'empêche pas la poursuite aux mêmes doses (15 mg) en les espaçant de un mois. Mais douleurs diffuses sus-sternales et lombaires, surtout quelques jours après l'injection cela en fin de cure.

Ultérieurement, Moutarde à l'azote et Méthylhydrazine, bien supportées, n'empêcheront pas la généralisation de la maladie.

CAS N° 13 : B... Denise. ♀, 25 ans (n° 16257).

Maladie de Hodgkin à localisation cervicale, évoluant depuis 4 ans. Récidive que la Vincaléucoblastine améliore peu : les images pulmonaires persistent et les douleurs dorsales apparaissent sous traitement. En outre, tendance leucopénique dès le début. La cure est cependant continuée (100 mg au total) vu la légère amélioration clinique en fin de traitement.

Maladie de Hodgkin évoluant depuis 1958, stabilisée jusqu'en octobre 1962. La première rechute à forme surtout prurigineuse est améliorée par 21 mg de Moutarde à l'azote bien supportée. En janvier 1963, athénie, prurit, adénopathies médiastinales. A la lymphographie : atteinte des ganglions en C₂-C₃ et atteinte pelvienne.

Devant la diffusion ganglionnaire, la Vincaléucoblastine est commencée ; les leucocytes descendent à 3000 dès la première injection de 10 mg ; de même après 30 mg. Le prurit diminue, les adénopathies persistent et des douleurs dorsales hautes apparaissent, régressent par

la suite. L'image pulmonaire gauche ne change pas et les troubles respiratoires persistent.

La diffusion ganglionnaire se poursuit : radiothérapie. Méthylhydrazine, puis Chlorambucil et Cyclophosphamide sont souvent mal supportés et peu efficaces.

CAS N° 14 : G... Maryse, ♀, 25 ans (n° 20607).

Troisième rechute d'une Maladie de Hodgkin ancienne. Au cours du traitement par la Vincaléucoblastine, reprise évolutive malgré un effet initial appréciable sur les adénopathies.

Les trois premières poussées évolutives de cette maladie de Hodgkin ont été traitées par radiothérapie et Moutarde à l'azote, efficaces sur les ganglions. Sous Cyclophosphamide, aggravation de l'état général, apparition de douleurs vives et d'œdème au membre inférieur droit.

A la quatrième poussée : grosse masse iliaque droite, hématuries et fièvre. La Moutarde à l'azote permet une baisse de la température et une diminution de l'adénopathie inguinale. Vincaléucoblastine de février à mai 1964 (120 mg).

La tolérance a été bonne. Dès le début, amélioration de l'état général, diminution de la souffrance, et les adénopathies régressent. Mais reprise évolutive au troisième mois du traitement. La masse pelvienne réagira mal aussi bien à la radiothérapie qu'au Chlorambucil et à la Moutarde à l'azote utilisés ensuite. La Méthylhydrazine ne peut être poursuivie, du fait de l'intolérance digestive.

CAS N° 15 : G... Jeanne, ♀, 56 ans (n° 20053).

La Vincaléucoblastine n'a pas apporté d'amélioration sensible à cette Maladie de Hodgkin, mais a donné lieu à de graves accidents digestifs.

Diagnostiquée en 1960, maladie de Hodgkin stabilisée par radiothérapie et 25 mg de Moutarde à l'azote bien supportée.

Envahissement des ganglions iliaques et prévertébraux lombaires à la lymphographie. La Vincaléucoblastine entreprise en janvier 1964 est inefficace, et, le lendemain de la quatrième injection, douleur épigastrique en barre très vive, et trouble hallucinatoire avec zoopsies. Il s'agit d'une réaction focale probable. La dose totale a été 36 mg.

La Méthylhydrazine et la Moutarde à l'azote essayées ultérieurement sont mal tolérées sur le plan digestif.

CAS N° 16 : L... Renée, ♀, 37 ans (n° 21173).

La Vincaléucoblastine ne peut être poursuivie, étant mal supportée au-dessus de 5 mg, dans cette Maladie de Hodgkin déjà ancienne.
DÉCÈS.

Découverte en 1959 par des symptômes d'atélectasie bronchique provoqués par une adénopathie hilare gauche, cette maladie de Hodgkin était demeurée stationnaire après radiothérapie et Moutarde à l'azote.

Rechute en 1962 : l'adénopathie hilare droite régresse sous radiothérapie. Puis, traitement au Chlorambucil en mars 1963, et à la Vincaléucoblastine qui donne des résultats favorables mais est mal supportée au-dessus de 5 mg.

Ultérieurement, lors d'une poussée évolutive avec prurit, douleurs abdominales, vomissements, subictère la Moutarde à l'azote est mal tolérée, alors que le Degranol est favorable et bien supporté.

Décès en mai 1965 par hémorragie méningée.

CAS N° 17 : M..., ♀, 16 ans (n° 20646).

Maladie de Hodgkin avec masse médiastino-pulmonaire. La radiothérapie est inefficace, et, devant l'aggravation, le radiologue refuse la cobaltothérapie complémentaire.

La Vincaléucoblastine (6 injections) apporte une petite amélioration radiologique à la quatrième dose, mais n'empêche pas l'évolution rapide avec fièvre, leucopénie et ganglions abdominaux. L'essai de radiothérapie abdominale s'avère inefficace. Décès deux mois plus tard.

CAS N° 18 : M... Jeanne, ♀, 32 ans (n° 18507).

Maladie de Hodgkin diffuse avec prurit, traitée au stade terminal par la Vincaléucoblastine qui a une action favorable mais lente sur la température, le prurit et l'état général. L'effet sur l'évolution ultérieure de la maladie est nul, et l'intolérance sanguine gêne beaucoup le traitement. DÉCÈS.

Cette Maladie de Hodgkin très prurigineuse avec atélectasie bronchique est améliorée en octobre 1961 par la radiothérapie. En début 1962, reprise du prurit, la pleurésie récidive : la Moutarde à l'azote a un effet excellent. Un essai de Chlorambucil n'apporte aucune amélioration. La radiothérapie abdominale est efficace.

Rechute grave en mai 1963 avec prurit, péricardite, troubles pulmonaires et splénomégalie. 9 injections de Vincaléucoblastine (80 mg) de juin à novembre 1963. La semaine qui suit la première dose voit une recrudescence du prurit, qui disparaît après la deuxième injection, mais on y a associé le Solumédrol. Leucopénie (1800 GB) dès le début du traitement, difficile à corriger, mais n'empêchant pas la poursuite de la cure efficace sur le prurit, la température, la toux et l'état général. Nouvelle leucopénie très transitoire à la septième injection. L'état de la malade s'aggrave rapidement. Décès en décembre 1963, quelques jours après la fin du traitement.

Bon effet initial mais lent sur le prurit et l'état général, moins certain sur la température vu l'association de Solumédrol. La péri-cardite et l'évolution lointaine de la maladie ne sont pas influencées. On a été très gênés par la tendance leucopénique.

CAS N° 19 : P... Laurette, ♀, 32 ans (n° 20837).

Maladie de Hodgkin arrivant à son stade terminal, avec douleurs cervicales et crurales, épanchement pleural, hématurie et anémie, ictère (troisième poussée depuis 4 ans). La malade est devenue résistante à tous les traitements. La Vincaléucoblastine entreprise en novembre 1964 n'empêche pas l'évolution rapidement fatale. DÉCÈS.

CAS N° 20 : R..., ♀, 33 ans (n° 1818).

Deuxième poussée évolutive d'une maladie de Hodgkin à manifestations pulmonaires, découverte deux ans auparavant chez une malade traitée pour adénopathie tuberculeuse fistulisée. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin stabilisée au début par radiothérapie sus-claviculaire. Intervention en décembre 1963 pour fibrome, et, en outre, exérèse d'un ganglion axillaire. Au cours des suites opératoires, apparition d'une opacité pulmonaire posant le problème du diagnostic : tuberculose, Hodgkin ou surinfection ?

De janvier à mars 1964, la malade reçoit 8 injections de Vincaléucoblastine (85 mg). A la deuxième injection, la dose de 15 mg est mal supportée : vomissements, nausées, impression d'être gonflée. Les 7 autres injections de 10 mg sont bien supportées. Effet nul sur les ganglions et aucune amélioration de l'état pulmonaire. La reprise de la radiothérapie est favorable à l'évolution générale.

CAS N° 21 : SI M... Colette, ♀, 29 ans (n° 18800).

Troisième poussée d'une Maladie de Hodgkin se généralisant. Echec de la Vincaléucoblastine dans cette forme sévère, mais les doses administrées ont été faibles, du fait d'une tolérance médiocre. DÉCÈS.

La découverte d'un ganglion cervical en fin de grossesse, en fin 1960. permet le diagnostic de Maladie de Hodgkin. La radiothérapie est terminée en août 1961. Nouvelle poussée à forme abdominale avec température à 38° et Vitesse de sédimentation accélérée 8 mois plus tard : radiothérapie et Moutarde à l'azote sont bien supportées.

En juin 1963, récurrence sévère après 2,5 grammes de Cyclophosphamide : envahissement de la fosse iliaque droite. masse hilaire pulmonaire droite, splénomégalie, douleurs osseuses diffuses, fièvre. Quatre injections de Vincaléucoblastine (31 mg) pratiquées entre juin et juillet 1963 n'apportent aucune amélioration ; traitement par Cyclophosphamide puis Méthylhydrazine (18.85 g) amènent une

chute de la température, la disparition des douleurs osseuses et une régression partielle de l'opacité hilaire droite.

Echec de la Vincaléucoblastine dans cette forme sévère, peut-être dû aux doses faibles administrées en raison d'une tolérance médiocre.

CAS N° 22 : S... Reine. ♀, 40 (n° 20664).

Maladie de Hodgkin ancienne peu évolutive, traitée par radiothérapie jusqu'en 1962. Récidive traitée par la Vincaléucoblastine mal supportée sur les plans digestif et général. Cependant, bonne tolérance sanguine et efficacité sur les douleurs.

Maladie de Hodgkin traitée jusqu'en 1962 par radiothérapie cervicale, axillaire droite, puis sus-claviculaire et médiastinale. En juin 1963, rechute avec apparition de douleurs thoraciques bilatérales en D₁ et D₄. 15 injections de Vincaléucoblastine, de juin 1963 à février 1964 (212 mg), conduisent à une régression importante des douleurs. La malade signale, pendant les jours qui suivent l'injection, des nausées et une gêne respiratoire ainsi qu'une impression d'être gonflée (cou, thorax, abdomen). Mêmes phénomènes lors d'ingestion d'alcool. Seules les douleurs du bras gauche persistent.

Traitement d'entretien au Chlorambucil. Rechute en décembre 1965, traitée par la Méthylhydrazine jusqu'en février 1966 ; mais la leucopénie (200 GB) conduit à l'arrêt de cette thérapeutique.

Bonne tolérance sanguine, disparition des douleurs dès la deuxième injection de Vincaléucoblastine, mais récidive rapide.

CAS N° 23 : V... Andrée, ♀, 45 ans (n° 14643).

Maladie de Hodgkin traitée depuis cinq ans. Rechute avec ictère, prurit, anorexie : on suspecte une hépatite granulomateuse. Une cure de Vincaléucoblastine est très bien tolérée, mais les effets sont ininterprétables.

Maladie de Hodgkin à début sternal et axillaire, stabilisée de 1958 à 1964 par exérèses et radiothérapie.

Récidive le 2 janvier 1964 : prurit, anorexie et ictère avec signes d'hépatite (élévation importante des transaminases). On pense à une hépatite granulomateuse ; une cure de Vincaléucoblastine (49 mg), est très bien supportée. Guérison de l'ictère, mais persistance des signes d'hépatite ; la Vincaléucoblastine est arrêtée après 6 injections. Cure d'entretien au Chlorambucil, interrompue vu le bon état de la malade.

Très bonne tolérance sanguine, mais difficultés d'interprétation des résultats : les signes d'hépatite n'ont pas régressé.

CAS N° 24 : W... Marie-Louise, ♀, 37 ans (n° 20334).

Maladie de Hodgkin à début médiastinal en 1962. La Vincaléucoblastine n'a aucun effet sur la rechute et en particulier sur la fièvre, ce qui conduit à l'arrêt de ce traitement.

Début médiastinal d'une Maladie de Hodgkin traitée depuis 1962 par des antituberculeux, Médrol, 50 injections de Cyclophosphamide et enfin la Moutarde à l'azote qui est mal supportée.. La malade est vue leucopénique (800 GB) en juillet 1963. Puis, le mois suivant, apparition de prurit et de lésions cutanées. avec température à 39°5, sous cobaltothérapie médiastinale. Deux injections de Vincaléucoblastine (12 mg) en septembre 1963 n'ont aucun effet sur la température. La cure est arrêtée et seule la cobaltothérapie est poursuivie.

CAS N° 25 : A... Albert, ♂, 50 ans (n° 20052).

Maladie de Hodgkin arrivant au stade terminal. Les injections intrapleurales de Vincaléucoblastine ont un effet transitoire sur la pleurésie. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin débutant en 1961 : les deux premières poussées ont favorablement réagi sous radiothérapie et Moutarde à l'azote.

Troisième poussée très douloureuse. avec prurit, dyspnée et leucopénie associée à une thrombopénie (20000 plaquettes). Deux injections de Vincaléucoblastine (15 mg) sont bien tolérées. mais n'ont aucun effet sur la dyspnée ; reprise de l'épanchement. Deux injections locales intrapleurales (7 mg) sont bien tolérées mais le décès survient dans les jours qui suivent.

La tolérance a donc été bonne. mais l'échec pratiquement total dans cette forme terminale.

CAS N° 26 : A... Maurice, ♂ (n° 17623).

Maladie de Hodgkin évoluant rapidement. Poussée thermique le lendemain de l'injection, mais effet favorable sur la dyspnée et l'état général.

Troisième poussée : diffusion générale de la maladie. avec fièvre, dyspnée, tachycardie, hépatomégalie. Entre juin et juillet 1963, trois injections de Vincaléucoblastine (15 mg) sont pratiquées. malgré la leucopénie (1200 leucocytes) : effet favorable sur la température, malgré une poussée thermique le lendemain de l'injection ; amélioration de la dyspnée et de l'état général. La leucopénie persistante n'est pas à mettre sur le compte de la Vincaléucoblastine car il s'agit d'une forme spontanément leucopénique et thrombopénique.

CAS N° 27 : B... René, ♂, 38 ans (n° 17953).

Maladie de Hodgkin à sa troisième poussée évolutive. La Vinca-

leucoblastine a un effet remarquable sur le prurit, les signes généraux et les adénopathies.

Troisième poussée avec prurit violent, fièvre, baisse de l'état général, et adénopathies axillaires et médiastinales. De janvier à avril 1964, le malade reçoit 8 injections de Vincaleucoblastine (98 mg).

Aux doses de 15 mg : intolérance digestive, avec diarrhées et vomissements lors d'ingestion de boissons alcoolisées. A la cinquième injection : douleurs de l'avant-bras gauche avec paresthésies et fourmillements.

Chute de la température, disparition du prurit dès la deuxième injection. A la quatrième injection (55 mg), diminution des adénopathies superficielles, médiastinales et profondes.

L'effet de la cure a donc été excellent et la tolérance bonne, la leucopénie ayant été transitoire et les troubles digestifs ne s'étant pas reproduits.

CAS N° 28 : B... Michel, ♂, 16 ans (n° 20627).

Maladie de Hodgkin, à forme diffuse. La Vincaleucoblastine essayée d'emblée a un effet net mais transitoire sur les ganglions, la rate et le médiastin. DÉCÈS.

La Vincaleucoblastine est le premier traitement dans cette Maladie de Hodgkin diffuse d'emblée avec fièvre, ganglions sus-claviculaires et médiastinaux, splénomégalie. 7 injections (69 mg) sont pratiquées entre janvier et février 1964, espacées d'une semaine. L'effet sur la température, la douleur et les signes généraux est sensible mais transitoire. A la cinquième injection (45 mg), les adénopathies profondes, la splénomégalie et les adénopathies médiastinales ont régressé nettement.

L'évolution reprend rapidement ; la radiothérapie se montre efficace. Puis reprise de la fièvre qui cède provisoirement à la Moutarde à l'azote. Hépatite en août 1964.

Nouvel essai de la Vincaleucoblastine en octobre : une seule injection n'empêche pas le décès les jours qui suivent.

CAS N° 29 : B... Anselme, ♂, 16 ans (n° 20445).

Maladie de Hodgkin ancienne. Rechute sous forme diffuse. Effet favorable, malgré l'apparition d'une paraplégie en cours de traitement. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin, à forme cervico-médiastinale évoluant depuis dix ans, avec adénopathies vertébrales à la lymphographie. En mars 1964 baisse de l'état général et rachialgies intenses. 16 injections de Vincaleucoblastine (74 mg) sont pratiquées. Leucopénie transitoire (1200 GB), corrigée par ADN et Vitamine B₄. Le traitement améliore température, asthénie, signes généraux, adénopathies super-

ficielles et médiastinales. Mais sous traitement, constitution d'une paralysie qu'une irradiation dorsale et lombo-sacrée (3200 r) améliore.

Effet heureux mais transitoire sur les signes fonctionnels et sur les ganglions périphériques et médiastinaux. En juin 1964, 8,9 g de Méthylhydrazine font régresser la paraplégie et améliorent considérablement le malade sur les plans clinique, radiologique et fonctionnel.

CAS N° 30 : B... André, ♂, 40 ans (n° 20360).

Maladie de Hodgkin à forme sus-claviculaire et médiastinale, stabilisée par radiothérapie. Récidive axillaire en février 1964 traitée par 2 injections de Vincalécoblastine (20 mg). Dès la première dose, douleur thoraco-brachiale et leucopénie.

Devant cet échec, reprise de la radiothérapie avec succès. Puis la Moutarde à l'azote (34 mg), mal supportée, la Cyclophosphamide et de nouvelles irradiations sont utilisées successivement jusqu'en juillet 1965. Le malade poursuit un traitement d'entretien au Chlorambucil.

CAS N° 31 : B... Paul, ♂, 33 ans (n° 20565).

Maladie de Hodgkin, à forme sus-claviculaire et médiastinale, traitée par radiothérapie en juin 1962. Rechute 16 mois après, sous forme diffuse. Le malade refuse la radiothérapie ; devant l'échec total de 8 g de Cyclophosphamide, la Vincalécoblastine est commencée : 8 injections de 10 mg, en association avec la Corticothérapie. La tolérance est excellente, et l'image pulmonaire s'améliore légèrement. Le traitement est poursuivi par radiothérapie puis Moutarde à l'azote ; enfin, cure d'entretien au Chlorambucil.

CAS N° 32 : B... Ernest, ♂, 38 ans (n° 20985).

Forme diffuse de Maladie de Hodgkin, dont la deuxième rechute est peu améliorée par la Vincalécoblastine.

En janvier 1964, les adénopathies cervicales et sus-angulo-maxillaires régressent sous radiothérapie (4000 r). Puis diffusion médiastinale et pulmonaire, lombo-iliaque ; grosses adénopathies cervicales et sus-claviculaires bilatérales avec induration. On refuse la radiothérapie ; effet net de la Méthylhydrazine sur les ganglions, mais l'adénopathie médiastinale augmente de nouveau sous traitement.

Onze mois plus tard, 10 injections de Vincalécoblastine sont pratiquées (95 mg). Pas d'amélioration à la cinquième injection, et leucopénie sévère (1200 GB). Le traitement est poursuivi, mais aggravation sur les plans pulmonaires et état général avec toux, voix bitonale, fièvre persistante. La Moutarde à l'azote fait tomber la température.

Effet modéré, mais avec des doses moyennes (10 mg) espacées de 15 jours du fait de la leucopénie. L'évolution a peut-être été freinée au début. Pas de résistance croisée avec la Méthylhydrazine ni la Moutarde à l'azote. Il y a une chute partielle des cheveux.

CAS N° 33 : C... Michel, ♂, 21 ans (n° 19229).

Maladie de Hdgkin se généralisant, peu influencée par deux cures de Vincaléucoblastine : légère régression des adénopathies médiastinales et sus-claviculaires. L'évolution n'est pas ralentie. DÉCÈS.

Maladie de Hdgkin à début vertébral avec douleurs lombaires, puis ganglions sus-claviculaires bilatéraux, diagnostiquée en janvier 1962. Les 6 premiers mois le malade est traité par radiothérapie, Cyclophosphamide, puis Moutarde à l'azote.

La Cyclophosphamide devenant inefficace, on fait 5 injections de Vincaléucoblastine (57 mg). Après les injections : recrudescence des souffrances, et accès fébriles. Vitesse de sédimentation à 50 %.

Amélioration très nette avec disparition des douleurs sous radiothérapie.

Généralisation quatre mois plus tard, avec douleurs et baisse de l'état général ; nouvelle cure de Vincaléucoblastine ; 8 injections (110 mg) sont pratiquées. Après la troisième dose, régression des adénopathies médiastinale et sus-claviculaires, mais, l'effet sur la température, la Vitesse de sédimentation, le prurit, est encore nul. Fin de la cure le 13 mars 1964, et malgré un nouvel essai de Moutarde à l'azote, décès du malade en dyspnée aiguë avec azotémie, œdème et ascite.

Les deux cures ont pratiquement été inefficaces malgré une bonne tolérance digestive et hématologique.

CAS N° 34 : C... Henri, ♂, 28 ans (n° 19342).

Maladie de Hodgkin découverte en 1961. Echec de la Vincaléucoblastine sur la troisième poussée à forme pulmonaire. DÉCÈS.

Début cervico-axillaire, traité en 1961 par radiothérapie. Deux cures de Moutarde à l'azote sont mal supportées. Récidive médiastinale traitée par irradiation et cobaltothérapie en 1962.

Rechute en août 1963, avec opacité hilo-pulmonaire gauche. Cinq injections (38 mg) de Vincaléucoblastine bien tolérées ne modifient pas l'image pulmonaire et il apparaît une image semblable à droite. Reprise de la radiothérapie.

Ultérieurement, échec de 4 cures de Cyclophosphamide, et intolérance d'emblée à la Méthylhydrazine. Reprise de la Vincaléucoblastine sans succès.

CAS N° 35 : D..., ♂, 16 ans (n° 20715).

Effet net de la Vincaleucoblastine dans cette Maladie de Hodgkin diffuse peu évolutive. Leucopénie sévère à la seconde cure : interruption du traitement. DÉCÈS.

Dissémination d'emblée en 1962 : traitement par radiothérapie, Cyclophosphamide, Moutarde à l'azote.

Récidive 18 mois plus tard : ganglions axillaires et médiastinaux, splénomégalie. De mars à juillet, on fait 11 injections (105 mg) de Vincaleucoblastine bien tolérées. Dès la huitième dose, les ganglions ont disparu.

Rechute après trois mois. Arrêt de la Vincaleucoblastine après 6 injections du fait d'une leucopénie sévère. Chlorambucil, Moutarde à l'azote, puis Cyclophosphamide et Méthylhydrazine, essayés ultérieurement, sont mal supportés.

Première cure : effet net sur la forme diffuse mais peu évolutive. Mauvaise tolérance sanguine au cours de la seconde cure, mais même tendance leucopénique avec le Chlorambucil qui a aussi dû être arrêté.

CAS N° 36 : D... Maurice, ♂, 36 ans (n° 18951).

Effet nul de la Vincaleucoblastine sur l'évolution générale de cette Maladie de Hdgkin à forme diffuse, surtout coecale, mais effet net sur la douleur. Accidents d'intolérance. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin traitée par radiothérapie depuis 1960. En janvier 1962, intervention pour syndrome douloureux de la fosse iliaque droite. Quatre mois plus tard, œdème du membre inférieur droit, lymphographie confirmative. Moutarde à l'azote (30 mg), puis Cyclophosphamide n'empêchent pas la rechute en juillet 1963, avec reprise de la douleur de la fosse iliaque droite et hépatomégalie.

Du 11 novembre au 27 décembre 1964, le malade reçoit 71 mg de Vincaleucoblastine : effet net sur la douleur iliaque droite, qui s'accroît pendant les 48 heures qui suivent l'injection. Chute de la température à la quatrième injection, mais le malade a reçu l'ACTH retard. A la sixième injection, accident tétanique. Leucopénie (1300 GB) à la fin de la cure.

CAS N° 37 : D..., ♂, 4 ans (n° 20632).

Maladie de Hodgkin diffuse, prurigineuse. La Vincaleucoblastine a un effet favorable sur le prurit. Poursuite du traitement malgré la leucopénie transitoire.

En octobre 1963, aucun effet d'une injection de 2 mg de Vincaleucoblastine. Moutarde à l'azote et radiothérapie sont plus efficaces. 7 mois plus tard, rechute : prurit et induration suspecte de la cicatrice d'exérèse ; disparition du prurit sous Moutarde à l'azote ; Cyclo-

phosphamide d'entretien. Nouvelle exérèse en septembre 1964, et Chlorambucil d'entretien. Reprise du prurit et lymphographie suspecte en mars 1965.

7 injections de Vincalcoblastine (35 mg) de mars à mai : disparition du prurit à la cinquième injection, mais persistance d'une forte éosinophilie (19 %). A la troisième dose leucopénie (3800 GB) ; le traitement est cependant poursuivi.

CAS N° 38 : D... Robert, ♂, 19 ans (n° 20894).

Maladie de Hodgkin diffuse. Excellent effet de la Vincalcoblastine sur l'état général et l'asthénie, mais nul sur la Vitesse de sédimentation et les adénopathies. Leucopénie transitoire.

Maladie de Hodgkin traitée par radiothérapie de janvier à septembre 1964 (ganglions sus-claviculaire, médiastinal et axillaire, atteinte lombaire à la lymphographie).

Rechute en février 1965 : Vitesse de sédimentation à 50 %, petite opacité pulmonaire gauche. Vincalcoblastine de février à novembre (135 mg). 2 mois après, asthénie, splénomégalie, douleurs gastriques.

Effet remarquable sur l'asthénie et l'état général, mais nul sur la Vitesse de sédimentation (40 %) et les adénopathies. Leucopénie transitoire (300 GB) corrigée par ADN et Vitamine B₁₂.

CAS N° 39 : D... Jean-Paul, ♂, 17 ans (n° 20552).

Maladie de Hodgkin évoluant depuis trois ans. Troisième poussée avec douleurs violentes et adénopathies abdominales Régression des ganglions visibles sur lymphographie et cédation des douleurs par 45 mg de Vincalcoblastine. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin à localisation axillaire, puis médiastinale et abdominale, stabilisée depuis trois ans par radiothérapie et cobaltothérapie. Rechute en octobre 1963 : importantes adénopathies abdominales et douleurs violentes : à la cinquième injection de Vincalcoblastine, régression de l'ensemble des adénopathies visibles sur la lymphographie et cédation des douleurs. Après 3 injections (25 mg), leucopénie (300 GB) qui fait espacer les injections. La dose totale, bien tolérée, a été 80 mg.

Radiothérapie, puis Méthylhydrazine lors de la généralisation avec T° à 39°5. Vitesse de sédimentation à 56 %, ictère peut-être à la fois hémolytique et rétentionnel, splénomégalie, anémie (3 M) et thrombopénie. Evolution irréversible.

CAS N° 40 : D... Georges, ♂, 23 ans (n° 19058).

Maladie de Hodgkin décelée en février 1962, à forme cervico-axillo-médiastinale, avec Vitesse de sédimentation à 45 %, traitée

par Moutarde à l'azote et radiothérapie. En décembre 1963 : radiothérapie sur les ganglions axillaires et inguinaux.

La Vincalcoblastine est commencée en février 1964, terminée en septembre (270 mg). L'effet est ininterprétable.

CAS N° 41 : E... Guy, ♂, 28 ans (n° 14953).

Maladie de Hodgkin ancienne. Effet satisfaisant de la Vincalcoblastine sur les algies, les ganglions abdominaux et les verrues du pouce. DÉCÈS.

Les rechutes successives sont traitées depuis 1958 par irradiation, puis 18,6 gr de Cyclophosphamide lors d'apparition d'œdème des organes génitaux externes.

Récidive en novembre 1963 : Vitesse de sédimentation à 45 %, douleurs abdominales, œdèmes, verrue du pouce ; 4 injections de Vincalcoblastine (35 mg) font céder la douleur abdominale et disparaître la verrue du pouce. Après la huitième injection : douleurs au membre inférieur droit. Arrêt du traitement au bout de 6 mois. le malade ne souffrant plus. Seule la Cortisone est continuée.

105 mg de Vincalcoblastine ont permis la disparition des douleurs, la diminution des ganglions abdominaux et de la verrue du pouce. mais l'œdème du membre inférieur est demeuré inchangé. Bonne tolérance, malgré une leucopénie transitoire.

CAS N° 42 : F... Georges, ♂, 23 ans (n° 19503).

Maladie de Hodgkin à sa troisième poussée. Amélioration très sensible des images pulmonaires sous Vincalcoblastine, mais seule la reprise du Médrol permet la chute de la température.

Les localisations cervicales et médiastinales sont d'abord traitées en 1962 par radiothérapie. En janvier 1963, rechute, avec douleurs abdominales. La lymphographie est positive : irradiations abdominales.

Troisième poussée 7 mois plus tard ; sous Cyclophosphamide, reprise des douleurs abdominales et évolution médiastinale et pleurale. 7 injections de Vincalcoblastine (65 mg) sont pratiquées de septembre à novembre. Après la deuxième injection (15 mg), l'amélioration fonctionnelle et la chute de la température coïncident avec la reprise du Médrol intraveineux ; en outre, leucopénie (1600 GB). A la cinquième injection (45 mg), nouvelle leucopénie (1500 GB) : on espace les doses. Amélioration considérable des images pulmonaires.

Cependant, 15 jours après la dernière injection, rechute, avec baisse de l'état général, température. En outre, Cryptococcose (ménin-gite). On propose de nouveau la Vincalcoblastine, mais décès.

CAS N° 43 : G... Jean ♂, 25 ans (n° 20385).

Deuxième poussée d'une Maladie de Hodgkin. La Vincaleucoblastine a un effet remarquable sur l'atélectasie du lobe moyen du poumon droit. Une deuxième cure, commencée à la période terminale, n'empêche pas l'évolution irréversible. DÉCÈS.

Moutarde à l'azote, puis radiothérapie et cobalt ont ralenti l'évolution de la première poussée, depuis mai 1963.

Huit mois après, rechute avec atélectasie du lobe moyen du poumon droit ; 7 injections de Vincaleucoblastine sont pratiquées (97 mg) : dès la deuxième dose (15 mg), l'image d'atélectasie disparaît. Mais tolérance médiocre : après 25 mg, syndrome subocclusif avec douleur abdominale, constipation, arrêt des matières et des gaz pendant 3 jours. Asthénie pendant 3 jours après chaque injection, et leucopénie transitoire après la troisième dose.

Jusqu'en septembre 1965, traitement à la Méthylhydrazine, arrêtée du fait de la leucopénie ; entretien au Chlorambucil.

Récidive, irréversible malgré 2 injections (20 mg) de Vincaleucoblastine, arrêtée à cause de la leucopénie. La Moutarde à l'azote intrapleurale n'empêche pas le collapsus.

CAS N° 44 : G... Jean-Claude, ♂, 13 ans (n° 16781).

Maladie de Hodgkin à forme thoracique. La Vincaleucoblastine, au cours de la troisième rechute ne produit aucun effet sur la péricardite, mais l'image pulmonaire est légèrement améliorée. La leucopénie initiale n'empêche pas la poursuite du traitement en espaçant les doses.

Diagnostic en 1960 : intervention sur tumeur médiastinale, complétée par Moutarde à l'azote et radiothérapie. Rechutes successives en fin 1960 et mai 1962 : irradiation et cobaltothérapie.

En juin 1963 : flou hilaire et péricardite ; radiothérapie et essai de Vincaleucoblastine : effet médiocre sur l'image pulmonaire et nul sur la péricardite ; en outre, leucopénie dès la troisième injection : poursuite du traitement en espaçant les doses de un mois, jusqu'à la dose totale de 132 mg.

Vu l'effet médiocre de la Vincaleucoblastine, essai du Chlorambucil qui ne donne aucune amélioration de la péricardite et doit être arrêté du fait de la leucopénie.

CAS N° 45 : M... Louis, ♂ 23 ans (n° 21003).

Maladie de Hodgkin récente remarquablement influencée par la Vincaleucoblastine qui permet une chute de la température et une disparition des douleurs abdominales. DÉCÈS.

Maladie de Hodgkin dont la première rechute en août 1963 est bien influencée par la Vincaléucoblastine, avec disparition des images pulmonaires. La deuxième rechute voit disparaître les douleurs lombaires grâce à une nouvelle cure de Vincaléucoblastine.

La troisième rechute fait entreprendre une troisième cure, commencée le 9 septembre 1964 et terminée le 26 janvier 1965. L'efficacité est remarquable sur la température et les douleurs abdominales, sans empêcher l'évolution progressive de cette forme diffuse. Leucopénie transitoire qui dure 15 jours quand la Vincaléucoblastine est faite juste après radiothérapie, mais pas de leucopénie nouvelle ensuite (grâce à la forte dose de Médrol).

Intolérance à la radiothérapie et surtout à la Méthylhydrazine.

CAS N° 46 : M... Roland, ♂, 13 ans (n° 17564).

Maladie de Hodgkin ancienne, diffuse. La Vincaléucoblastine est efficace sur la pleurésie mais apparition d'un ganglion crural en cours de traitement, et leucopénie transitoire. DÉCÈS.

Evolution depuis fin 1960 : localisations cervico-médiastinales et pulmonaire, puis paraplégie. Moutarde à l'azote et irradiations n'empêchent pas la troisième poussée avec pleurésie gauche.

De juin 1963 à janvier 1964. 94 mg de Vincaléucoblastine font régresser la pleurésie, mais apparition d'un ganglion crural. Leucopénie transitoire, malgré des doses faibles (injections de 8 mg) : reprise du traitement après trois semaines d'interruption. Importante asthénie après certaines injections.

La Méthylhydrazine (4,6 g) qui améliore considérablement la paraplégie réapparue à la quatrième poussée, deviendra inefficace elle aussi. Décès en décembre 1965.

CAS N° 47 : M... Maurice, ♂, 41 ans (n° 19484).

Essai de la Vincaléucoblastine en fin d'évolution d'une Maladie de Hodgkin à localisation primitive iliaque gauche. Aucune influence du traitement sur la fièvre, le prurit, l'amaigrissement et les adénopathies diffuses. DÉCÈS.

Radiothérapie et Moutarde à l'azote (2 cures) ont stabilisé cette Maladie de Hodgkin évoluant depuis 1958 : température normale, bon état général. souffrances atténuées. Œdème, adénopathies et épanchement pleural persistent.

A la dernière poussée, action nulle de 2 injections de Vincaléucoblastine (17 mg) sur le prurit, l'état général et les adénopathies. Après chaque injection, la température monte à 39°5. Décès du malade deux jours après la deuxième injection.

CAS N° 48 : O... Albert, ♂, 37 ans (n° 14482).

De fortes doses de Vincaléucoblastine améliorent cette Maladie de Hodgkin, mais sans modifications radiologiques. Leucopénie initiale n'empêchant pas la poursuite du traitement.

Maladie de Hodgkin stabilisée de 1958 à 1963 par radiothérapie. A partir de juillet 1963, Vincaléucoblastine en traitement d'entretien. Syndrome de type ulcéreux à la deuxième injection, et qui apparaît de nouveau une semaine après, avec nausées, douleurs épigastriques et de l'hypochondre gauche. Nouvelle amélioration après 65 mg, avec reprise de 15 kg en 6 mois et parfait état général. La dose totale a été 125 mg.

Pleurésie gauche et découverte d'une image radiologique anormale de l'estomac en juin 1964. La Vincaléucoblastine n'empêche pas la constitution d'une péricardite (180 mg).

Effet très net sur la douleur et l'état général, discutable sur la localisation gastrique améliorée transitoirement au début du traitement. Peu de modifications radiologiques. La leucopénie initiale (2200 GB) n'empêche pas la poursuite du traitement.

CAS N° 49 : P... François, ♂, 51 ans (n° 20751).

Maladie de Hodgkin diffuse. A la deuxième poussée, 55 mg de Vincaléucoblastine font considérablement régresser les ganglions. L'évolution ultérieure n'est cependant pas ralentie. DÉCÈS.

Début en octobre 1963. Tableau lymphatique généralisé (cou, aine, médiastin). Asthénie, toux rebelle, obnubilation. La Moutarde à l'azote fait baisser la température, mais leucopénie pendant deux mois (1400 GB).

Rechute deux mois plus tard avec ganglions cervicaux. Après 35 mg (4 injections), amélioration considérable : régression presque totale des ganglions. Leucopénie (1000 GB) qui oblige à suspendre la Vincaléucoblastine. Reprise un mois après en association avec la radiothérapie. Evolution cependant vers la torpeur et la confusion.

Diminution nette des ganglions cervicaux et inguinaux, apyrexie, avec des doses faibles (55 mg au total). Leucopénie transitoire que la Moutarde à l'azote avait aussi provoquée.

CAS N° 50 : P... Guy, ♂, 23 ans (n° 10827).

Maladie de Hodgkin ancienne. L'intolérance digestive et l'échec de 42 mg de Vincaléucoblastine font arrêter le traitement.

Localisation cervico-médiastinale, très radiosensible, traitée de 1955 à 1964 par Moutarde à l'azote et Cyclophosphamide.

Rechute grave en janvier 1964 : dyspnée, toux, prurit, anorexie, baisse de l'état général, hématuries à deux reprises. Cinq injections

de Vincaléucoblastine (42 mg) sont mal tolérées malgré les doses faibles : perte de l'appétit, fatigue. Disparition très transitoire du prurit, persistance de la dyspnée. Arrêt de la cure devant l'inefficacité totale.

CAS N° 51 : P... Philippe, ♂, 61 ans (n° 20735).

Forme diffuse de Maladie de Hodgkin traitée depuis 1962. Cyclophosphamide, puis Moutarde à l'azote (2 cures : 41 mg et 34 mg) sont efficaces sur le prurit, mais sans effet sur les adénopathies. Nouvelle poussée très prurigineuse en avril 1964. L'obésité du malade fait refuser la radiothérapie. 7 injections de Vincaléucoblastine (100 mg) sont bien supportées. mais sans succès notable : le prurit et les adénopathies profondes sont très peu influencés.

CAS N° 52 : P... Joseph, ♂, 35 ans (n° 20522).

Maladie de Hodgkin évoluant depuis 1961. Influence favorable de 195 mg de Vincaléucoblastine : chute de la température, ralentissement de la Vitesse de sédimentation. Amélioration nette de la forme hépatique de la quatrième poussée, par 100 mg de Vincaléucoblastine. DÉCÈS.

Moutarde à l'azote et Cortisone stabilisent la température et l'atteinte hépatique jusqu'en 1963.

Influence très nette de la Vincaléucoblastine commencée en novembre 1963 : défervescence thermique dès la deuxième injection. Cependant douleurs vertébrales et signes radiologiques persistent. Nouvelle poussée fébrile malgré la radiothérapie. En juillet 1964, poussées fébriles intermittentes et Vitesse de sédimentation à 75 %. La Méthylhydrazine (7 mg) améliore le malade.

Reprise de la Vincaléucoblastine le 21 mai 1965 : subictère avec poussée fébrile (39°6), Vitesse de sédimentation à 40 %. Bon état général, mais Vitesse de sédimentation à 42 % après 55 mg et chute des leucocytes de 6100 à 2000. Deux nouvelles injections de 20 mg sont pratiquées, associées au Solumédrol et à la Vitamine B₁₂ : remontée des leucocytes à 8500 ; on note deux clochers thermiques. Cette deuxième cure (100 mg) n'empêche pas l'évolution fatale de la maladie qui ne sera pas améliorée par la Cyclophosphamide. L'état général se détériore : anorexie, nausées, vomissements, asthénie, diarrhée et leucopénie. Décès trois mois après la fin de la cure.

CAS N° 53 : P... Claude, ♂, 45 ans (n° 20117).

Effet nul de la Vincaléucoblastine sur cette Maladie de Hodgkin évoluant depuis 1962. Bons résultats de la radiothérapie et de 25 mg de Moutarde à l'azote sur les douleurs abdominales et les adénopathies lombaires. La Vincaléucoblastine (55 mg), commencée en octo-

bre 1963, ne modifie pas l'évolution de l'ictère de type rétionnel, et la température à 39° persiste. DÉCÈS.

CAS N° 54 : P... Georges, ♂, 31 ans (n° 20642).

Maladie de Hodgkin, de forme diffuse. Sous Vincaléucoblastine, apparition d'une péricardite. Effet pratiquement nul et tolérance médiocre : leucopénie transitoire et asthénie après injection.

En décembre 1963, rechute avec adénopathies abdominales, inguinales et axillaires. Effet favorable de 26 mg de Moutarde à l'azote. La Vincaléucoblastine est commencée. Après 16 mg : chute des leucocytes de 10700 à 2800, mais remontée rapide à 15000. La cure est continuée jusqu'en avril 1964 : apparition alors d'un prurit généralisé intense et d'une péricardite. La Moutarde à l'azote (30 mg) permet une diminution du prurit. Deux nouvelles injections de Vincaléucoblastine sont ensuite pratiquées : fatigue après chaque dose ; nouvelle leucopénie (2400 GB).

Echec complet et mauvaise tolérance avec tendance leucopénique et asthénie importante.

CAS N° 55 : T... Jean-Claude, ♂, 21 ans (n° 16970).

Echec de la Vincaléucoblastine dans la forme terminale diffuse de cette Maladie de Hodgkin ancienne à tendance leucopénique et compliquée de tuberculose. Accidents métaboliques en cours de traitement DÉCÈS.

Découverte de ganglions inguinaux en 1956. Miliare en 1959. Diagnostic confirmé en 1959 : ganglions cervicaux et inguinaux. Succès du Chlorambucil et de la radiothérapie en 1960. Février 1962 : rechute fébrile avec splénomégalie et ganglions axillaires. Echec du Cyclophosphamide mal supporté. Miliare tuberculeuse trois mois plus tard. Nouvelle poussée en novembre 1963 : asthénie, splénomégalie, fièvre, leucopénie (1600 GB) et anémie (2830000 GR). Début de la Vincaléucoblastine : à la deuxième injection, troubles métaboliques ; crise tétanique, alcalose, hypochlorémie, hypocalcémie et hypokaliémie qui font arrêter les corticoïdes. Décès une semaine après la dernière injection : échec de 21 mg sur l'évolution terminale, et la leucopénie persiste pendant le traitement.

CAS N° 56 : T... Jean-Claude, ♂, 16 ans (n° 20774).

Seule la Vitesse de sédimentation est influencée par la Vincaléucoblastine dans cette Maladie de Hodgkin. Leucopénie sévère en fin de traitement.

Début en 1962, par un œdème du membre supérieur gauche, envahissement médiastinal et lombaire. Radiothérapie et Moutarde à

l'azote (23 mg), bien supportées, sont efficaces sur les adénopathies lors de la première rechute en 1963.

Deuxième rechute un an plus tard : récidence médiastinale, Vitesse de sédimentation à 50 %, et augmentation des α_2 et γ globulines plasmatiques. 5 injections de Vincaléucoblastine (60 mg) sont pratiquées jusqu'au 15 janvier 1965. Les adénopathies ne régressent pas, mais la Vitesse de sédimentation passe de 50 % à 15 %. Reprise rapide des douleurs abdominales. Un traitement de Chlorambucil et de Cyclophosphamide est poursuivi, ralentissant nettement l'évolution, malgré la leucopénie sévère au début (700 GB).

CAS N° 57 : V... Guy, ♂, 20 ans (n° 20774).

Rechute de Maladie de Hodgkin. Effet sensible de la Vincaléucoblastine au début du traitement, lors de la troisième poussée évolutive.

Radiothérapie sus-claviculaire, épigastrique et iliaque, puis Moutarde à l'azote ont stabilisé la maladie depuis 1963. Troisième poussée un an plus tard. De juillet 1964 à juin 1965, le malade reçoit 12 injections de Vincaléucoblastine (130 mg). Après 15 mg, température normale, disparition du prurit et des adénopathies axillaires, mais Vitesse de sédimentation accélérée (55 %). A la quatrième injection, 20 mg sont mal tolérés ; les doses suivantes de 10 mg le sont beaucoup mieux.

Dès l'arrêt de ce traitement, réapparition d'adénopathies carotidiennes gauches et axillaires droites ; efficacité de la radiothérapie. En fin 1965, leucopénie sous Chlorambucil repris plus tard à titre d'entretien.

Effet médiocre sur l'état général et les adénopathies. Intolérance aux doses de 20 mg. L'évolution générale de la maladie n'a pas été modifiée.

CAS N° 58 : D... Robert, ♂, 29 ans (n° 21000).

Maladie de Hodgkin à localisation abdominale, spontanément leucopénique. Deux cures de Vincaléucoblastine n'apportent pas de résultat notable, et les épisodes leucopéniques gênent la poursuite du traitement. DÉCÈS.

La première cure avait été inefficace. De même, échec de la Moutarde à l'azote (28 mg) sur les adénopathies profondes. Intolérance digestive et leucopénie (1500 GB) lors de la deuxième cure de Vincaléucoblastine (80 mg) en juin 1964. La Méthylhydrazine aura, au début, une action spectaculaire, mais n'empêchera pas l'évolution fatale.

CAS N° 59 : C... Maurice, ♂, 46 ans (n° 21470).

Maladie de Hodgkin de découverte récente. Deuxième poussée : les injections de Vincaléucoblastine doivent être espacées du fait de la leucopénie. Effet sensible sur les adénopathies mais apparition de prurit en cours de traitement.

Deuxième poussée évolutive d'une Maladie de Hodgkin stabilisée depuis mars 1965 par cobaltothérapie. Localisations sus-claviculaires, et petites adénopathies médiastinales supérieures droites.

Début de la Vincaléucoblastine le 12 décembre 1965. Après deux injections (15 mg) : leucopénie (300 GB). On espace les doses de 15 jours, mais persistance de la leucopénie et apparition de prurit après l'injection de Vincaléucoblastine. Bonne tolérance digestive, et, le 4 février 1966, les adénopathies ont disparu et la rate n'est pas perçue.

CAS N° 60 : M... Marius, ♂, 27 ans (n° 17778).

Début axillaire droit d'une Maladie de Hodgkin ; action remarquable de la Moutarde à l'azote sur le prurit, mais faible sur les adénopathies. La Méthylhydrazine est mal supportée et le Chlorambucil est inefficace. Sous Vincaléucoblastine : amélioration de l'état général, disparition du prurit, mais évolution des adénopathies. La leucopénie impose l'espacement des doses.

Début axillaire droit, avec tuméfaction du plastron sterno-costal et prurit thoracique en 1960. Un ulcère gastrique opéré empêche la Cortisone. Chirurgie. radiothérapie puis Moutarde à l'azote stabilisent la maladie pendant cinq ans. La Méthylhydrazine est mal supportée (asthénie, prurit, insomnie) et le Chlorambucil est inefficace.

En août 1965 : cinquième poussée. avec très mauvais état général (amaigrissement, asthénie, anorexie et prurit intense), adénopathies axillaire gauche et inguinales bilatérales. 45 mg de Vincaléucoblastine améliorent le malade : état général satisfaisant. disparition du prurit et des adénopathies superficielles. On repousse la cinquième injection du fait de la leucopénie (2200 GB). Réapparition des adénopathies inguinales, fièvre à 38°, Vitesse de sédimentation à 40 % et micro-adénopathies cervicales. Après 60 mg. hoquet incoercible, prurit intense, dysphagie totale. puis délire. agitation et hallucinations. Après la septième injection (105 mg). excellent état général. En février 1966, sous traitement : signes pulmonaires (toux, expectoration) et prurit. A la radiographie : opacités du champ pulmonaire droit et adénopathies hilaires gauches.

CAS N° 61 : C... Paul, ♂, 26 ans (n° 21364).

Maladie de Hodgkin à symptomatologie respiratoire, diagnostiquée en 1961. Généralisation en 1963 : dyspnée, asthénie. vomissements

et douleurs osseuses. Echec de la Méthylhydrazine, mais succès de la Moutarde à l'azote et de la radiothérapie sur l'état général. La Vincaléucoblastine (45 gm) est inefficace; l'arrêt du traitement permet une amélioration de l'état général et la remontée des leucocytes. Aucun résultat d'un essai ultérieur. Echec aussi de la Méthylhydrazine.

Stabilisation depuis quatre ans par radiothérapie, puis Cyclophosphamide et Médrol. En mars 1965: rechute avec dyspnée, asthénie, vomissements et douleurs osseuses, microadénopathies sus-claviculaires et opacité homogène de la base droite. Echec de la Méthylhydrazine; succès remarquable de la Moutarde à l'azote sur l'état général, la dyspnée et les malaises gastriques, mais devant la persistance de l'image médiastino-pulmonaire et la reprise de la dyspnée, on commence la radiothérapie qui permet une amélioration clinique.

La Vincaléucoblastine est commencée en septembre. Après deux injections (15 mg), toux, dyspnée, anorexie et asthénie s'aggravent; l'opacité pulmonaire persiste. Echec de deux autres injections et leucopénie sévère (1000 GB); arrêt du traitement que l'on reprend un mois après. Amélioration très transitoire. Devant les signes d'atélectasie majeure, reprise de la Méthylhydrazine puis de la Cyclophosphamide, totalement inefficaces et provoquant une leucopénie (1000 GB).

CAS N° 62: B... François, ♂, 43 ans (n° 20514).

Leucose aiguë hémocytoblastique récente. La Vincaléucoblastine d'emblée, en traitement isolé, a un effet considérable. Quelques troubles digestifs et une thrombopénie préexistante gênent cependant le traitement.

Leucose découverte en août 1965 à l'occasion d'une phlébite à répétition traitée à l'héparine.

Vincaléucoblastine, en traitement isolé, le 22 septembre. Aucune amélioration générale après quatre injections (55 mg): troubles digestifs (nausées, vomissements) facilement calmés, et petits troubles urinaires et nerveux. Anémie à 3 M de globules rouges, leucopénie (2100 GB) et thrombopénie (62000 plaquettes). Après la dose totale de 110 mg, amélioration considérable: pas de ganglion, ni de splénomégalie; la phlébite elle-même guérit malgré la persistance d'un œdème modéré. Etat général excellent, température à 37°. Vitesse de sédimentation normale.

CAS N° 63: D... Simone, ♀ (n° 20600).

Leucémie paramyéloblastique et monocytôïde, forme subaiguë, avec fièvre, purpura, ecchymoses, asthénie. Formule sanguine: anémie (3,1 M de GR), 144800 GB et 32000 plaquettes, envahissement paramyéloblastique. La moelle est envahie par des leucoblastes mono-

cytoïdes. Echec de 12 mg de Vincalécoblastine sur l'évolution terminale de la maladie. DÉCÈS après huit jours de traitement.

CAS N° 64 : T... Edmond, ♂, 59 ans (n° 21158).

Leucose aiguë, paramonocytaire, traitée d'emblée par la Vincalécoblastine qui n'empêche pas une rechute rapide de la maladie et provoque une leucopénie après une dose de 50 mg.

Leucose diagnostiquée en janvier 1965, avec fièvre, asthénie, phlébite, ecchymoses et adénopathies. Moelle : envahissement par leucoblastes paralymphoblastiques. Sang : 38 M de GR, et 181.000 GB dont 90 % de lymphocytes.

Vincalécoblastine d'emblée. Après cinq injections (50 mg), leucopénie (1000 GB). Les injections sont continuées : rémission (disparition des myéloblastes dans le sang). Rechute deux mois après, avec 46 % de myéloblastes dans le sang : échec de deux nouvelles injections de Vincalécoblastine ; le Méthotrexate, qui donne des ulcérations buccales, n'empêche pas l'évolution de la maladie.

CAS N° 65 : P... Roland, ♂, 39 ans (n° 21130).

Myélose chez un malade traité depuis 1957 pour Cardiopathie. Traitement d'entretien au Chlorambucil. La Vincalécoblastine, mal tolérée au début, fait régresser la splénomégalie

Myélose confirmée en décembre 1964 par la ponction sternale. Traitement au Chlorambucil à plusieurs reprises : l'anémie (2,6 M de GR) est corrigée par des transfusions. Echec du Chlorambucil sur la splénomégalie, la fièvre, les céphalées et l'asthénie ; la Vincalécoblastine est commencée le 28 juillet 1965 : après 40 mg, régression incomplète de la splénomégalie : tolérance médiocre, avec douleurs et œdème du bras deux jours après l'injection.

Deux mois plus tard, nouvelle poussée douloureuse, splénomégalie et anémie malgré la poursuite du traitement.

CAS N° 66 : C... Gilles, ♂, 15 ans (n° 21384).

Réticulose aiguë récente. Efficacité de la Vincalécoblastine associée à la 6-Mercaptopurine sur les adénopathies, après deux injections (15mg), mais petite tendance leucopénique.

Agranulocytose découverte en juin 1965 chez un adolescent de 15 ans, lors d'un épisode fébrile brutal : leucopénie (500 GB) avec 6 éléments anormaux réticulaires. Sous Corticoïdes et 6-Mercaptopurine la rate diminue de volume, la leucopénie s'améliore.

Nouvelle poussée sept mois plus tard : angine, et découverte de ganglions cervicaux droits. 5 mg de Vincalécoblastine le 25 janvier n'empêchent pas l'apparition d'un ganglion cervical gauche. Une

deuxième injection (10 mg) associée à la 6-Mercaptopurine ramène les globules blancs à 3200 ; excellent état général, et on ne perçoit ni rate ni ganglions. Après une dose totale de 45 mg, il persiste une petite adénopathie profonde carotidienne droite.

CAS N° 67 : D... Farah, ♂, 27 ans (n° 20657).

Réticulose maligne à orientation plasmocytaire avec paraprotéinémie gamma. Localisations cutanées et osseuses. Echec de la Vincaléucoblastine qui est rapidement arrêtée et relayée par la Moutarde à l'azote qui a un effet spectaculaire. Au stade terminal, la Leurocristine se montre inefficace. DÉCÈS.

CAS N° 68 : M... Joseph, ♂, 68 ans (n° 16720).

Réticulose généralisée traitée depuis 1960 ; succès de la Moutarde à l'azote et de la radiothérapie sur le volume ganglionnaire et le prurit au cours des quatre premières poussées. En novembre 1963 : prurit et adénopathies diffuses. De novembre 1963 à janvier 1964, le malade reçoit sept injections de Vincaléucoblastine (76 mg). Après deux injections (16 mg), disparition du prurit pendant un mois et demi, puis récidive sous traitement. Défervescence thermique. Bonne tolérance, alors que la Méthylhydrazine provoquera une leucopénie sévère. Evolution irréversible malgré la Vincaléucoblastine. DÉCÈS.

CAS N° 69 : de S... Jean, ♂, 58 ans (n° 21209).

Réticulose évolutive à forme ganglionnaire. La Méthylhydrazine est mal supportée, le Chlorambucil inactif. La deuxième poussée est traitée par la Vincaléucoblastine : certaines adénopathies régressent, mais d'autres apparaissent en cours de traitement. Certaines injections sont mal tolérées localement, et on observe une augmentation transitoire des adénopathies cervicales après chaque injection, phénomène qui se produit de la même façon après radiothérapie.

Impossibilité de radiothérapie du fait de la diffusion ganglionnaire en février 1965 : cou, aisselle, abdomen. La Méthylhydrazine provoque éruption sur le visage, douleurs abdominales et céphalées. Sous Chlorambucil, leucopénie et persistance d'adénopathies.

En août 1966, récidive des adénopathies cervicales gauches ; jusqu'en décembre, le malade reçoit une injection de 10 mg de Vincaléucoblastine par semaine (250 mg au total). Après 50 mg : nette régression des adénopathies et maintien de l'état général. Après la quinzième injection : tuméfaction cervicale gauche très douloureuse et adénopathie sus-claviculaire qui s'améliorent après la dix-septième injection, associée à la phénylbutazone ; en outre l'état clinique devient excellent. Mais, après toutes les injections suivantes, le

malade se plaint d'intolérance locale et surtout de gonflement des adénopathies, mais transitoire. En fin de traitement, grosses masses tumorales sus-claviculaires et cervicales gauches augmentant le lendemain de la dernière injection.

La Vincaléucoblastine est arrêtée devant ces réactions focales, qui se reproduisent à la radiothérapie. Le cours de la maladie n'a été que peu modifié avec des épisodes successifs d'amélioration et d'aggravation des adénopathies qui n'ont jamais disparu : il s'agit d'une réaction focale importante. L'état général a toujours été bon. En mars 1966, ictère : atteinte hépatique dans le cadre de la réticulose, rendant le pronostic encore plus sombre.

CAS N° 70 : G... Alexis, ♂, 31 ans (n° 20970)

Réticulosarcome à localisation osseuse. Effet net de la Vincaléucoblastine sur les adénopathies, nul sur les douleurs osseuses.

Début de la Vincaléucoblastine le 10 juillet 1964 : dès la deuxième injection, régression des adénopathies, mais leucopénie (2000 GB) et anémie (2.740.000 GR). Arrêt du traitement au bout de deux mois (38 mg) devant l'échec sur les douleurs osseuses que seule la radiothérapie influence. L'évolution de la maladie n'a pas été retardée.

CAS N° 71 : G... Pierre, ♂, 55 ans (n° 20333).

Réticulosarcome évoluant depuis un an. Echec de la Vincaléucoblastine, mal supportée, à un stade avancé de la maladie DÉCÈS.

Radiothérapie et Moutarde à l'azote améliorent l'œdème du membre inférieur. Généralisation en juin 1963 : adénopathies diffuses et nodule cutané du membre inférieur droit. Vincaléucoblastine en juin et juillet 1963 (49 mg).

Au début, petit effet local sur la tuméfaction, mais à la quatrième injection, nouvelle augmentation. Le lendemain des injections, clocher fébrile à 41°. Par ailleurs, anémie à 2.620.000 globules rouges et on note 4 % d'éléments réticulaires malins.

Effet nul : évolution rapide vers une issue fatale.

CAS N° 72 : M... Amédéo, ♂, 29 ans (n° 20180).

Réticulosarcome ganglionnaire : généralisation au neuvième mois d'évolution, tendance leucopénique. Echec de la Vincaléucoblastine et leucothrombopénie dans la phase terminale de la maladie. DÉCÈS.

Adénopathies cervicale et sus-claviculaires en 1963 ; stabilisation par 31 mg de Moutarde à l'azote et radiothérapie, puis par Chlorambucil d'entretien.

Diffusion avec atteintes hépatique, splénique, lombaire, pulmonaire et fièvre. En novembre et décembre 1963, le malade reçoit 32 mg

de Vincaléucoblastine : échec complet sur la maladie elle-même et sur les douleurs ; la leucopénie s'accroît, passant de 3700 à 600 leucocytes, sans aggravation de la thrombopénie initiale (4000 plaquettes). Décès du malade, la semaine qui suit l'arrêt de la Vincaléucoblastine.

CAS N° 73 : P... Jean, ♂, 54 ans (n° 19255).

Réticulosarcome découvert en avril 1964 par des adénopathies cervicales. Vincaléucoblastine à un stade très tardif. Deux injections (17 mg) sont inefficaces ; la leucopénie s'accroît (2600 leucocytes). Cette leucopénie avait déjà été provoquée par le Cyclophosphamide et la radiothérapie cervicale. DÉCÈS.

CAS N° 74 : B... Jean, ♂, 35 ans (n° 21130).

Deuxième poussée évolutive d'un lymphosarcome, non influencée par la Vincaléucoblastine mal tolérée sur le plan hématologique. Arrêt du traitement.

Échec de la radiothérapie sur la polyadénopathie et la splénomégalie en 1963. Rechute en février 1964, avec deux petits ganglions sous-maxillaires et splénomégalie. Dès le début du traitement par la Vincaléucoblastine : leucopénie sévère (2500 GB), et, après quatre injections (35 mg), les résultats sur les ganglions sont nuls. Arrêt du traitement et reprise de la radiothérapie avec succès.

CAS N° 75 : C... Louise, ♀, 38 ans (n° 20376).

Lymphoblastosarcome inguinal, avec œdème des membres inférieurs par blocage lymphatique. Accidents locaux avec la Vincaléucoblastine, avec lymphangite au point d'injection et clocher fébrile. Arrêt du traitement. DÉCÈS.

Lymphosarcome évoluant depuis plusieurs années, traité par 28 mg de Moutarde à l'azote en août 1963 efficace sur l'œdème des membres inférieurs.

En octobre : récurrence de l'œdème des membres inférieurs, mais bon état général. Les trois premières injections, bien supportées, sont inefficaces ; à la quatrième injection, lymphangite du bras, et à la septième, poussée fébrile. Cependant, après une dose de 45 mg, régression légère de l'œdème du membre inférieur.

La Méthylhydrazine (6,5 g) échouera aussi lors de la rechute suivante.

CAS N° 76 : L... Alexis, ♂, 17 ans (n° 20745).

Lymphosarcome récent. Intolérance et alopecie à la Leurocristine.

Echec total de la Vincaleucoblastine mal tolérée sur le plan hématologique.

Lymphadémie généralisée en janvier 1963 : adénopathies diffuses (médiastinales, rétrocrurales). La Moutarde à l'azote est efficace en début d'évolution.

Leurocristine (8 mg) en avril 1964. La première injection (1 mg) est bien supportée ; régression des adénopathies. Intolérance aux deux injections suivantes : vives douleurs cervicales et abdominales ; après la quatrième injection, on constate une importante chute de cheveux. Arrêt du traitement le 26 mai.

Essai de la Vincaleucoblastine ; mais après deux injections (25 mg), leucopénie (1900 GB) et échec total sur l'état général et sur les adénopathies.

Par la suite, la Méthylhydrazine sera très mal tolérée (vomissements incoercibles), et seul la Cyclophosphamide aura une légère activité très transitoire. Décès en novembre 1964.

CAS N° 77 : B... François, ♂, 40 ans (n° 21204).

Myélome récent, évoluant rapidement. La petite amélioration obtenue semble plus imputable au traitement associé qu'à la Vincaleucoblastine qui est, par ailleurs, très mal tolérée. DÉCÈS.

Myélome confirmé par les radiographies du crâne, la plasmocytose, l'électrophorèse et l'albuminurie de Bence Jones. Sept injections de Vincaleucoblastine sont bien tolérées sur le plan hématologique, mais l'anorexie et les vertiges sont augmentés pendant les trois ou quatre jours qui suivent chaque injection. L'effet est nul : asthénie persistante, urée à 2,91 grammes par litre. Arrêt du traitement mal toléré et inefficace.

CONCLUSION

L'action de la Vincaleucoblastine, alcaloïde de *Vinca Rosea* utilisé en thérapeutique depuis 1960, a été ici étudiée chez 77 malades : 61 maladies de Hodgkin, 15 hématosarcomes de différents types et un myélome.

L'administration se fait par voie intra-veineuse à raison d'une injection par semaine, à des doses allant de 5 à 20 mg, posologie que l'on adapte en se basant sur la tolérance hématologique.

Les manifestations d'intolérance à la drogue sont fréquentes : 44,2 % des malades ont présenté des réactions diverses. Dans 8 cas, l'intolérance digestive a été manifeste, avec nausées et vomissements précoces dès la première ou la deuxième injection, mais dans un seul cas, le traitement a dû être interrompu. Nous les interprétons comme des réactions focales ganglionnaires. D'autres manifestations ont été observées : asthénie, anorexie, poussée fébrile, accident tétanique, chute des cheveux, intolérance veineuse. Ces divers troubles, transitoires en général, n'ont pas empêché la poursuite du traitement.

63,6 % des malades traités ont présenté une leucopénie, sans atteinte des autres lignées ; mais dans 40 cas sur 49, cette leucopénie, apparue dès le début du traitement, a été rapidement corrigée par adaptation de la posologie : diminution et espacement des doses.

Les meilleurs résultats thérapeutiques ont été obtenus dans la Maladie de Hodgkin, la radiothérapie restant le premier traitement des formes localisées. Sur les 61 malades traités,

nous avons noté 5 résultats ininterprétables, 22 échecs complets (39,3 %), 25 améliorations légères (44,7 %) et 9 améliorations très nettes (16 %). Les résultats ont donc été intéressants dans 60,7 % des cas. Ils se sont manifestés sur les signes généraux (température, vitesse de sédimentation, prurit, état général) et sur les localisations diverses (adénopathies superficielles et profondes, localisations pulmonaires, atteintes hépatiques, localisation osseuse). Les rémissions sont enregistrées aussi bien chez des malades en période avancée de l'évolution et antérieurement traités et même devenus résistants aux agents alcoylants, à la radiothérapie et à la méthylhydrazine que chez des patients en phase moins avancée. L'absence de résistance croisée est un fait intéressant pour le choix entre la vincalécoblastine et les autres thérapeutiques.

Les résultats obtenus dans 16 cas d'hémopathies diverses (3 leucoses aiguës, 1 leucémie myéloïde, 4 réticuloses malignes, 4 réticulosarcomes, 3 lymphosarcomes, 1 myélome) sont moins satisfaisants ; seule une leucose aiguë a été nettement améliorée. Dans 7 cas, l'action a été faible et très transitoire, et dans 8 cas, l'échec a été total. Le nombre des malades traités est peu élevé, et la phase de la maladie souvent avancée, mais il semble que les améliorations ont été plus sensibles dans les réticuloses malignes.

CHAPITRE III

LA LEUROCISTINE

I. — Technique d'administration

La Leurocristine se présente en flacons dosés à 1 mg et 5 mg. Pour préparer une solution titrée à 0,1 mg/ml ou à 0,5 mg/ml selon qu'il s'agit de flacons dosés à 1 mg ou à 5 mg, le contenu est dilué dans 10 ml de sérum physiologique.

L'injection se fait par voie veineuse stricte, à raison d'une injection par semaine. La posologie, progressive, est en rapport avec l'âge (elle est plus faible chez l'adulte que chez l'enfant) : 0,04 mg/kg à 0,1 mg/kg par semaine chez l'enfant et 0,025 à 0,05 mg/kg par semaine chez l'adulte.

Un contrôle hématologique est fait avant chaque administration.

II. — Les malades traités

La répartition des 15 malades traités est la suivante :

Leucoses aiguës lymphoblastiques	10
Leucémie lymphoïde	1
Leucémie myéloïde	1
Lymphosarcomes	2
Réticulose maligne	1

L'âge des malades varie de 4 à 61 ans. On compte 5 femmes et 10 hommes, tous en phase évolutive de leur maladie et ayant subi déjà plusieurs traitements antérieurs.

III. — Accidents

Les accidents observés au cours du traitement sont de quatre ordres :

1° *D'ordre neurologique* :

— Dans 6 cas (40 %) : abolition des réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs (n^{os} III, IV, VIII, X, XII, XIII).

— dans 1 cas : paresthésie des extrémités, brûlures à la cuisse gauche (n° XIII).

— Dans 2 cas : céphalées violentes après injection (n° II, VIII).

2° *D'ordre digestif* :

— Dans 3 cas : nausées, vomissements, douleurs abdominales (n^{os} VIII, X, 76).

3° *D'ordre tégumentaire* :

— Dans 2 cas : chute des cheveux (n° VII, 76).

4° *D'ordre hématologique* :

— Dans 1 cas : leucopénie définitive, mais tendance leucopénique spontanée de la maladie (n° III).

— Dans 1 cas : pancytopénie transitoire (n° XII).

On note par ailleurs, dans un cas, une poussée thermique après chaque injection (VIII).

Ce sont surtout les accidents d'ordre neurologique qui limitent l'utilisation de la Leurocristine.

IV. — Les résultats suivant les indications

A) LEUCOSES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES

1° *L'appréciation des résultats est basée sur des critères de trois ordres :*

— Clinique : état général, température, hypertrophie des organes lymphoïdes, hémogramme et myélogramme.

— Radiologique : radiographies thoraciques.

— Biologique : bilan inflammatoire.

Les résultats globaux peuvent ainsi être résumés :

Echec total	3 (30 %)
Amélioration légère	3 (30 %)
Amélioration nette	4 (40 %)

—
10

2° *L'étude analytique permet de voir la sensibilité des divers symptômes :*

— La lymphoblastose sanguine disparaît dans 4 cas (n° I, IV, VI, X).

— La lymphoblastose médullaire ne disparaît que dans 1 cas (n° I).

— La splénomégalie a régressé dans 1 cas (n° VI).

— L'état général a été nettement amélioré dans 5 cas (n°s I, II, IV, VI, X), simplement maintenu dans 2 cas (n°s III, V).

3° *Comparaison avec d'autres traitements.*

Les malades ont tous été soumis à d'autres traitements avant l'essai de la Leurocristine :

— Cas n° I : succès de la 6-Mercaptopurine, puis de la Leurocristine, mais échec ultérieur du Méthotrexate.

— Cas n° II : échec du Méthotrexate, succès de la Leurocristine.

— Cas n° III : Succès complet de la 6-Mercaptopurine, échec de la leurocristine.

— Cas n° IV : succès de la 6-Mercaptopurine, puis de l'association Méthylglyoxal-Méthotrexate-Leurocristine.

— Cas n° V : succès de la 6-Mercaptopurine, de la radiothérapie, de la Moutarde à l'azote, et du Méthotrexate ; échec de la Leurocristine.

— Cas n° VI : succès antérieur de la Vincaléucoblastine et de la Moutarde à l'azote ; succès de la Leurocristine ; enfin succès du Méthotrexate.

— Cas n° VII : succès de l'association 6-Mercaptopurine-Méthylglyoxal, échec de la Leurocristine.

— Cas n° VIII : échec de la Leurocristine, succès partiel du Méthotrexate.

— Cas n° IX : succès partiel du Méthotrexate, échec de la Leurocristine.

— Cas n° X : succès de la 6-Mercaptopurine, succès partiel de la Leurocristine, échec postérieur du Méthotrexate.

D'après ces résultats, on peut conclure qu'il n'y a pas de résistance croisée entre les agents alcoylants et la Leurocristine : un autre traitement immédiatement antérieur ne nuit pas à l'action du médicament. En outre, un autre traitement peut être efficace après échec de la Leurocristine.

4° *En conclusion :*

L'efficacité de la Leurocristine est certaine dans les leucémies lymphoblastiques aiguës (40 % d'améliorations nettes). Les effets ont surtout été sensibles sur l'état général et la lymphoblastose sanguine. Le médicament semble surtout intéressant par l'absence de résistance croisée qui permet son emploi après échec des autres chimiothérapies. Il peut cependant être utilisé comme premier traitement des processus prolifératifs de la série lymphocytaire.

B) AUTRES HÉMATOSARCOMES

5 malades ont été traités par la Leurocristine : 1 leucémie lymphoïde, 1 leucémie myéloïde, 2 lymphosarcomes, 1 réticulose maligne.

Les résultats ont été les suivants :

	<i>Sexe Age</i>	<i>Traitements antérieurs</i>	<i>Résultats</i>
N° XI leucémie lymphoïde	M 60	Chloraminophène Radiothérapie	+++ sur l'état général, la température et l'ictère
N° XII Leucémie myéloïde	M 28	Phosphore 32 Purinéthol	+ sur l'état général
N° XIII Lymphosarcome	F 61	Radiothérapie Caryolysine Chloraminophène (tous inefficaces)	+++ sur l'état général et les adénopathies
N° 76 Lymphosarcome	M 17	Caryolysine (Echec ultérieur de la Vincalécoblastine)	+ sur les adénopathies
N° 67 Réticulose maligne	M 27	Vincalécoblastine (échec)	Echec complet

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans la Leucémie lymphoïde (n° XI) avec une rémission apparemment complète de 6 semaines et dans les lymphosarcomes (n° XIII et 76). L'amélioration a été peu importante dans la leucémie myéloïde et nulle dans la réticulose maligne.

OBSERVATIONS

CAS N° I : C... Claire, ♀, 4 ans (n° 20655).

Leucose paralymploblastique stabilisée par la 6-Mercaptopurine jusqu'en 1964. Leurocristine lors des deux poussées suivantes : deux injections associées à la corticothérapie permettent une nouvelle rémission complète. La deuxième cure arrête la poussée, mais sans donner de rémission complète. DÉCÈS.

Corticothérapie et 6-Mercaptopurine permettent une rémission complète de sept mois ; disparition du purpura, de la splénomégalie et de la leucoblastose sanguine.

Rechute en février 1964 : anémie, envahissement médullaire mais non sanguin. Deux injections de Leurocristine (2 mg) et la corticothérapie donnent une rémission complète entretenue par la seule 6-Mercaptopurine.

Troisième poussée six mois plus tard, confirmée par le myélogramme ; myélocytose sanguine avec douleurs rhumatoïdes sans thrombopénie. La Corticothérapie intensive et trois injections de Leurocristine (3 mg) arrêtent la poussée ; amélioration du myélogramme disparition des douleurs, rémission incomplète (l'infiltration médullaire demeure importante).

Le Méthotrexate utilisé après cet échec relatif de la Leurocristine n'empêche pas l'évolution de la maladie : décès en avril 1965.

CAS N° II : D... Raymonde, ♀, 33 ans (n° 20452).

Leucémie aiguë paralymploblastique évoluant depuis 1963 malgré les traitements antimitotiques. La Leurocristine (8 mg) améliore l'état général, mais ne semble pas ralentir l'évolution. DÉCÈS.

Diagnostic à l'occasion d'une anémie en juillet 1963 ; pas de splénomégalie et examen clinique négatif.

Trois mois plus tard, nouvelle crise anémique, avec leucoblastose sanguine ; de plus, crise épileptiforme, et épisode fébrile à 40°. Le Méthotrexate est abandonné devant l'intolérance digestive.

De janvier à mars 1964, la malade reçoit 8 mg de Leurocristine ; bon état général, mais la leucocytose demeure importante, avec 160.000 GB, dont 82 % de leucoblastes après 5 mg. Apparition sous traitement de céphalées et d'asthénie améliorées de façon spectaculaire par une transfusion.

Cependant, la malade présente après un mois de traitement un état comateux avec une albuminorachie à 0,90/litre et 4000 éléments. DÉCÈS.

CAS N° III : G... Madeleine, ♀, 17 ans (n° 21161).

Leucose paralymploblastique : pancytopénie sans signes cliniques, sauf un petit état infectieux. Evolution de la maladie malgré 15 mg de Leurocristine qui maintiennent un état général satisfaisant. DÉCÈS.

Anémie importante et myélogramme orientant vers le diagnostic de Leucose paralymploblastique. Sous 6-Mercaptopurine : rémission médullaire totale en avril 1965.

Leurocristine lors de la rechute onze mois plus tard : envahissement leucoblastique de la moelle, sans signes cliniques. Après deux injections (3 mg), leuconeutropénie et anémie qui ne régresseront pas sous traitement ; aucune rémission médullaire.

Maintien de l'état général, mais chute des cheveux et abolition de réflexes.

CAS N° IV : V... Marie-Odile, ♀, 5 ans (n° 20412).

Leucose aiguë paralymploblastique évoluant depuis deux ans. A la deuxième poussée : formule sanguine parfaite après une dose de 4,25 mg de Leurocristine, mais abolition des réflexes ostéo-tendineux. L'association Méthotrexate-Leurocristine semble très profitable, malgré une leucoblastose sanguine persistante.

Diagnostic en 1963 : envahissement médullaire de près de 100 %, découvert lors d'un épisode fébrile passager avec douleurs abdominales, examen clinique négatif mais splénomégalie. Rémission complète de deux ans après 6-Mercaptopurine.

Rechute en 1965 (10.000 GB, 16 leucoblastes). Après six injections de Leurocristine (4,25 mg), le sang est parfait et l'état général excellent : espacement des injections, qu'une nouvelle poussée de leucoblastose incite à rapprocher. Abolition des réflexes tendineux et leucoblastose de plus en plus importante. On associe alors le Méthotrexate et la Leurocristine : bon état général, mais persistance des troubles neurologiques. L'association Méthylglyoxal-Méthotrexate-Leurocristine-Solumédrol semble réussir : diminution des leucoblastes sanguins. Puis la malade reçoit 1 mg de Leurocristine par

semaine. Cependant, en avril 1966 : tableau abdominal aigu, nausées et vomissements, asthénie, anorexie, température à 38°. La Leurocristine est arrêtée.

CAS N° V : A... Daniel, ♂, 7 ans (n° 20492).

Leucose aiguë paralymphoblastique évoluant rapidement malgré les traitements radiothérapiques et antimitotiques. Sous Moutarde à l'azote, amélioration légère. La Leurocristine n'empêche pas l'augmentation de l'hépatosplénomégalie et l'apparition de douleurs au bras.

Evolution rapide depuis août 1963 : hépatosplénomégalie, grosses adénopathies superficielles et profondes, tricytopenie sanguine. Corticothérapie, 6-Mercaptopurine et transfusions permettent une régression de la rate et des adénopathies. Trois mois plus tard, augmentation de volume des testicules : la radiothérapie bilatérale est efficace. En décembre, méningite lymphoblastique que trois injections intra-rachidiennes de Méthotrexate font régresser. Bon état général et bon état sanguin, mais augmentation de volume des testicules et nouveaux signes méningés. Le Méthotrexate intra-rachidien est encore provisoirement très efficace. Sous Moutarde à l'azote diminution de la splénomégalie et du volume testiculaire, arrêt des vomissements, mais apparition de diarrhée et de leucopénie (1100 GB).

En février 1964 : remontée des leucocytes (40.000 GB). 3,5 mg de Leurocristine n'empêchent pas l'aggravation de l'hépatosplénomégalie et de la leucocytose ainsi que l'apparition de douleurs osseuses au bras.

CAS N° VI : D... Thierry, ♂, 6 ans (n° 21386).

Leucose aiguë évoluant depuis juillet 1965, traitée au début par la Vincaléucoblastine. Rechute après quatre mois d'arrêt de toute thérapeutique. La Leurocristine, bien supportée, maintient l'état général pendant trois mois. Apparition de leucémides qui disparaissent sous Méthotrexate.

De juillet à septembre 1965, Vincaléucoblastine et corticoïdes stabilisent la maladie. Pendant quatre mois, l'état clinique et cytologique est excellent malgré l'arrêt de toute thérapeutique. Rechute en janvier 1966 : leucocytose (292.000 GB), avec 100 % de leucoblastes, splénomégalie énorme, adénopathies généralisées. Effet excellent de 8 mg de la Moutarde à l'azote sur l'état général, nul sur la leucocytose et la splénomégalie. 6 mg de Leurocristine sont favorables : bon état général, disparition de la splénomégalie et amélioration hématologique transitoire. Cependant, apparition d'éléments infiltratifs aux pieds et aux mains, et leucoblastose importante : Echec du Méthotrexate.

CAS N° VII : G... Daniel, ♂, 4 ans (n° 21685).

Leucose aiguë lymphoblastique. Hépatomégalie, ecchymoses des orbites. Succès de l'association 6-Mercaptopurine-Méthylglyoxal. Echec de la Leurocristine.

Diagnostic en février 1966 : baisse de l'état général avec température et ecchymoses des paupières. Pas de splénomégalie ni de ganglions, mais hépatomégalie douloureuse. Réaction myéloïde périphérique, leucoblastose strictement médullaire. Aucun signe de rémission après quelque jours de 6-Mercaptopurine. L'association 6-Mercaptopurine-Méthylglyoxal permet une très nette amélioration clinique et hématologique, avec régression de l'hépatomégalie.

La Leurocristine est inefficace.

CAS N° VIII : M... Serge, ♂, 15 ans (n° 21247).

Leucose aiguë paralymploblastique ; rémission complète par la 6-Mercaptopurine ; échec de 12,5 mg de Leurocristine sur la rechute hématologique. A la fin du traitement, signes méningés importants et abolition des réflexes ostéo-tendineux. DÉCÈS.

En janvier 1965 : asthénie, céphalées avec lymphoblastose, splénomégalie et poly-adénopathies cervicales. Rémission complète pendant six mois, après 6-Mercaptopurine. Rechute en juillet ; six injections (12,5 mg) de Leurocristine sont pratiquées. Après la deuxième injection, céphalées importantes, se reproduisant après la quatrième injection avec fièvre (38°). En fin de cure : anorexie, signes méningés importants, température à 38°, abolition des réflexes ostéo-tendineux. Echec du traitement sur la leucoblastose sanguine.

Le Méthotrexate est efficace sur les phénomènes parétiques, mais n'empêche pas l'apparition de douleurs lombaires. Décès le 25 février 1966.

CAS N° IX : P... René, ♂, 24 ans (n°).

Leucose aiguë paralymploblastique. Rémission clinique et hématologique par les corticoïdes. La rechute est peu influencée par le Méthotrexate et le 6-Mercaptopurine. Echec de la Leurocristine au stade terminal. DÉCÈS.

Leucoblastose se manifestant en juin 1965 par des douleurs osseuses du bassin et des épaules. Rémission clinique et hématologique par les corticoïdes pendant cinq mois.

En décembre : rechute avec épistaxis, purpura, importante hépatosplénomégalie. Méthotrexate et corticothérapie permettent une régression de l'hépatosplénomégalie, laissant purpura et épistaxis. Le myélogramme reste inchangé.

Une seule injection de Leurocristine (1 mg) n'empêche pas le décès le 4 février 1966.

CAS N° X : S... Sylvain, ♂, 4 ans (n° 20591).

Leucose aiguë paralymploblastique. La première et la deuxième poussée sont stabilisées par Médrol et 6-Mercaptopurine. A la troisième poussée, 5,5 mg de Leurocristine maintiennent l'état général et normalisent la formule sanguine. Après chaque injection, vomissements, et en fin de traitement, méningite leucoblastique. DÉCÈS.

Leucose aiguë révélée par de la fièvre, une angine, des ecchymoses et des douleurs osseuses. Stabilisation par la 6-Mercaptopurine depuis octobre 1963 jusqu'en janvier 1965, où la rechute, purement hématologique, est enrayée par le même traitement.

Troisième poussée six mois plus tard : avec baisse de l'état général, hémorragie intestinale, thrombopénie (5000 plaquettes), anémie (1,9 M), 57 paralymploblastes. Après cinq injections de Leurocristine (5,5 mg) : très bon état général, formule sanguine normale, mais douleurs abdominales et vomissements le lendemain de chaque injection ; abolition des réflexes ostéo-tendineux.

En fin de cure, céphalées, vomissements. Echec du Méthotrexate intra-rachidien. Décès en décembre 1965.

CAS N° XI : C... Jacques, ♂, 60 ans (n° 16701).

Leucose lymphoïde, stabilisée depuis 1960 par Chlorambucil et radiothérapie cervicale. Six ans plus tard : épisode fébrile avec ictère cédant à la Leurocristine. Rechute après quatre injections.

Découverte d'une splénomégalie sans adénopathies en 1960. Le Chlorambucil permet le maintien de l'état général, sans régression de la splénomégalie. Arrêt du traitement en mars 1960. En novembre 1963 : adénopathie cervicale, leucocytose discrète, thrombopénie relative. Radiothérapie et Chlorambucil maintiennent un état général satisfaisant pendant plus de deux ans. En janvier 1966 : amaigrissement, asthénie, anorexie, fièvre, toux et expectoration, puis ictère qui persiste six semaines. La Leurocristine permet, à la première injection, une chute spectaculaire de la température, une régression de l'ictère, une remontée de l'état général. Après quatre injections (4 mg), reprise de la fièvre et nouvelle baisse de l'état général. L'effet, remarquable au début, n'a duré que un mois.

CAS N° XII : M... André, ♂, 28 ans (n° 20463).

Leucémie myéloïde hypersplénomégaly connue depuis 1962, traitée par le Phosphore 32, puis la 6-Mercaptopurine. Aggravation en juillet 1965 : 10 mg de Leurocristine donnent une nette amélioration ; mais constitution d'une pancytopénie et abolition des réflexes ostéo-tendineux. Le Méthotrexate agit favorablement, mais l'évolution est rapidement mortelle. DÉCÈS.

Leucémie myéloïde traitée depuis 1962 par le Phosphore 32, puis la 6-Mercaptopurine. Nouvelle aggravation sous 6-Mercaptopurine en juillet 1965 : céphalées, hépatalgies, subictère, température à 39°3, splénomégalie et purpura. Après 10 mg de Leurocristine, pancytopénie grave qui se corrige après arrêt du traitement, mais rapidement, nouvelle thrombopénie et poussée fébrile considérable liée à une nouvelle poussée paramyéloblastique non influencée par le Méthotrexate. Aboition des réflexes ostéo-tendineux.

CAS N° XIII : F... Marie-Francine, ♀, 61 ans (n° 20604).

Lymphosarcome évoluant depuis 1964, devenu résistant à la Moutarde à l'azote et à la Méthylhydrazine. Influence favorable de 12 mg. de Leurocristine sur les adénopathies et l'état général, mais la polynévrite impose l'arrêt du traitement. La Vincalécoblastine n'empêche pas l'évolution de la maladie.

Radiothérapie, Moutarde à l'azote et Chlorambucil n'améliorent pas les adénopathies cervicales et axillaires. La Méthylhydrazine (4,25 g) doit être arrêtée (intolérance digestive).

Rechute des adénopathies en novembre 1964, rebelles à la Moutarde à l'azote. Après quatre injections de Leurocristine (4 mg), les adénopathies disparaissent et l'état général est excellent. Cependant, arrêt du traitement après 12 mg, du fait de striction thoracique, brûlures à la cuisse, picotements des doigts, abolition des réflexes ostéo-tendineux. Cette polynévrite persiste cependant, et un ganglion sus-claviculaire droit apparaît en février. Intolérance à la Méthylhydrazine et on fait de la radiothérapie.

En juin 1965, diffusion des adénopathies, avec douleur thoracique diffuse et toux. Echec de la Vincalécoblastine qui est mal tolérée : leucopénie, nausées, baisse de l'état général. Même avec des doses fortes (20 mg), les adénopathies évoluent et le prurit persiste.

CONCLUSION

Seulement 15 malades présentant des affections de 5 types différents ont été traités par la Leurocristine.

Les résultats obtenus nous permettent cependant de voir que cet alcaloïde de Vinca Rosea a une spécificité d'action contre la prolifération du lymphoblaste. Nous avons ainsi obtenu l'amélioration nette de 40 % des leucémies aiguës paralymphoblastiques et de 2 lymphosarcomes. La Leurocristine semble par contre peu utile dans les autres affections.

En cas d'affections devenues résistantes aux autres traitements, l'absence de résistance croisée permet l'emploi de cet antimitotique.

L'amélioration clinique et sanguine est précoce, la rémission médullaire un peu plus tardive, mais la durée des rémissions est brève : 5 à 7 semaines en moyenne.

Les accidents ont rarement justifié l'arrêt du traitement.

Certains auteurs (Mathé et coll.), utilisent la Leurocristine comme premier traitement avec des résultats plus favorables (60 % de succès dans les leucémies lymphoblastiques). Les auteurs américains obtiennent 85 % de première rémission chez l'enfant (Evans et coll.).

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'action de deux alcaloïdes de la *Per-venche* doués de propriétés antimitotiques : la Vincaléucoblastine et la Leurocristine. 90 malades atteints d'hémopathie maligne, de Maladie de Hodgkin ou de Sarcome ont été traités.

La vincaléucoblastine

1° Elle paraît particulièrement efficace dans la Maladie de Hodgkin dont le traitement de base reste la radiothérapie. Nous n'avons pas de document permettant de savoir si un traitement d'entretien systématique après la radiothérapie est profitable.

Chez 61 malades traités en phase évolutive et à des stades avancés de la maladie, nous avons obtenu 16 % d'améliorations nettes, 44,7 % d'améliorations légères et 39,3 % d'échecs complets. Des cures itératives ont pu être suivies de succès, mais l'activité du médicament a souvent tendance à s'épuiser, comme cela est la règle en matière d'antimitotiques.

2° La Vincaléucoblastine s'est montrée active dans toutes les localisations de la lymphogranulomatose. Ni la topographie lésionnelle ni les symptômes cliniques ne fournissent en eux-mêmes une indication ou une contre-indication à son emploi. Il est difficile de préciser sa place par rapport aux autres antimitotiques. La Moutarde à l'azote paraît souvent plus active et certainement à préférer en cas d'urgence (paraplégies, compressions médiastinales). La Vincaléucoblastine nous semble prendre rang à côté de la Cyclophosphamide, des dérivés

de la Méthylhydrazine et du Chlorambucil. Mais un point capital est l'absence de résistance croisée entre ces différents médicaments.

3° Les résultats obtenus par la Vincaleucoblastine dans 3 leucémies aiguës, 1 leucémie myéloïde, 4 réticuloses malignes, 4 réticulosarcomes, 3 lymphosarcomes et 1 myélome, ont été dans l'ensemble médiocres, et nous n'avons obtenu de succès net que dans une leucémie aiguë paramonocytaire.

4° L'accident le plus fréquent est représenté par une leucopénie, mais cette dernière est en général transitoire et n'empêche pas la reprise ultérieure du traitement. Il existe parfois des réactions « focales » au niveau des adénopathies qui grossissent ou deviennent douloureuses, ce qui peut entraîner des accidents abdominaux en cas d'adénopathies profondes.

La leurocristine

1° 15 malades ont été traités par la Leurocristine. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans les affections prolifératives de la série lymphocytaire. Les 2 lymphosarcomes traités et 40 % des leucémies aiguës paralymploblastiques ont été nettement améliorés. L'efficacité a été nette dans une leucémie lymphoïde.

Les autres affections ont été peu influencées (leucémie myéloïde, réticulose maligne).

2° La Leurocristine peut être utilisée comme premier traitement dans les leucémies aiguës paralymploblastiques. Nous ne l'avons utilisée qu'en phase avancée et avons également noté l'absence de résistance croisée avec les autres antimitotiques, en particulier la 6-Mercaptopurine.

3° Les accidents sont surtout d'ordre neurologique (polynévrites), et peuvent empêcher la poursuite du traitement.

Notre étude montre que la Vincaleucoblastine est particulièrement efficace dans la Maladie de Hodgkin, alors que la Leurocristine a, au contraire, une action spécifique sur les proliférations lymphoblastiques.

Le Président de Thèse :
CROIZAT

Vu le Doyen :

J.-F. CIER

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 24 mai 1966

Le Recteur P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- AMIEL J.-L. — Le traitement de la Maladie de Hodgkin. *Vie Méd.*, nov. 1964, 45 : 1665-1670.
- Les chimiothérapies de la Maladie de Hodgkin. *Vie Méd.* nov. 1964, 11 : 1665-1708.
- AMIEL J.-L., BERNARD J., DREYFUS B., LAUGIER A., SELIMAN M., et PEQUIGNOT H. — Traitement actuel de la Maladie de Hodgkin et des réticulosarcomes. Confrontations de l'Hôpital Necker. *Presse Méd.*, fév. 1965, 73 : 353-356.
- BERNARD J., JAQUILLAT Cl., BOIRON M., WEIL M. et SOTO R. — Traitement de la Maladie de Hodgkin par la Vincalcoblastine. A propos de 85 observations. *Presse Méd.*, mai 1964, 72 : 1471-1477.
- BOUVIER J.-B., THENOT A. et MOLIMARD R. — Intérêt thérapeutique de la Vincalcoblastine. *Rev. Praticien*, déc. 1964. 14 : 167-173.
- CHASSAGNE P., CRUVEILLER J., GEORGES-JANET L. et MARY F. — Action thérapeutique des alcaloïdes de *Catharanthus Roseus* (Vincrosea) sur la Maladie de Hodgkin et la leucose aiguë. *Thérapie*, juill.-août 1964, 19 : 167-173.
- CHASSAGNE G., CRUVEILLER J. — Traitement de la Maladie de Hodgkin chez l'enfant. Intérêt de la Vincalcoblastine. *Rev. Méd.*, 1963, 19 : 917-923.
- CUTTS J.-H. — The effect of Vincalcoblastine on dividing cells in vivo. *Canc. Res.*, 1961, 21 : 168.
- CUTTS J.-H., BEER C.-T. et NOBLE R.-L. — Effects on hemato-poiesis in rats of extracts of *Vincrosea*. *Rev. Canc. Biol.*, 1961, 21, 168.

DEBRAY J. — La Vincaléucoblastine dans le traitement des hémopathies malignes. — *Sem. Hôp. (Sem. Thérap.)*, fév. 1964, 40 : 91-95.

DUBOIS-FERRIERE H. — La place de la Leurocristine dans le traitement des leucémies aiguës. *Méd. et Hyg.*, janv. 1964, n° 623 : 20.

EVANS A.-E., FARBER S. — Vincristine in the treatment of the acute leukemia of the children. *Canc.* 1963. 10. Compte-rendu dans *Concours Médical* 1964, 86 : 1235.

GOUEMAND M., HABAY D. et LEMOORT J. — La place de la Vincaléucoblastine dans la thérapeutique de la maladie de Hodgkin. *Lille Méd.*, 1965, 10 (4) : 437-442.

GRAAFLAND A.-B.-J. — Leurocristine, ee nieuw chemotherapeuticum toegepast tegen wilms-tumor. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1964, 108 : 1844.

JACQUILLAT Cl. et WEIL M. — Les alcaloïdes de la Pervenche. Traitement de la Maladie de Hodgkin et des leucémies. *Sem. Hôp. (Sem. Thérapeutique)*, n° 6-7, juin-juill. 1964, 40 : 395-400.

MATHÉ G., AMIEL J.-L., SCHARZENBERG L., SCHNEIDER M. et CATTAN A. — Les Alcaloïdes de la Pervenche en Chimiothérapie anticancéreuse. *Conc. Méd.*, nov. 1964, 86 : 6755-6758.

MATHÉ G., SCHWEISGUTH O., SCHNEIDER M., AMIEL J.-L., CATTAN A., SCHWARZENBERG L., BRULÉ G. et SMADJA R. — Valeur de la Vincaléucoblastine dans le traitement de la Maladie de Hodgkin et d'autres hématosarcomes et leucémies. Etude portant sur 100 malades. *Sem. Hôp. (Sem. Thérapeutique)* 1964, 40 : 320-325.

MATHÉ G., SCHWEISGUTH O., BRULÉ G., BREZIN C., AMIEL J.-L., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., CATTAN A., JASMIN Cl. et SMADJA R. — Essai de traitement par la Leurocristine de la leucémie aiguë lymphoblastique et du lymphoblastosarcome. *Presse Méd.*, 1963, 71 : 529-532.

MYRON R., KARON, EMIL J. FREIREICH et EMIL FREI. — A preliminary report on Vincristine sulfate. — A new active agent for the treatment of acute leukemia. *Pediatrics* 1962, 30 : 791-796.

OEHME J. et ESCHENBACH C. — The treatment of Leukaemia with Vincristine Sulphate. *German Med. Monthly*, 1964, 9 : 319.

PARIS R. — Les alcaloïdes de la Pervenche. 1964, 1, 2.

PRODUITS « LILLY ». — Notice sur le Velbé (Sulfate de Vinblastine). 1963.

— Notice sur l'Oncovin (Sulfate de Vincristine), 1964.

RAVINA A. — Antimitotiques, grossesse et Maladie de Hodgkin. *Presse Méd.*, 1965, 73 : 197-198.

TEMINE Ph. — Les effets tératogènes de la Vincalcucoblastine. *Presse Méd.*, 1964, 72 : 2708.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

CHAPITRE I.

I - LA VINCALEUCOBLASTINE

- A - Toxicologie
- B - Action cytostatique - Pouvoir antitumoral
- C - Mécanisme d'action

II - LA LEUOCRISTINE

- A - Toxicologie
- B - Activité antitumorale

CHAPITRE II.

LA VINCALEUCOBLASTINE

- I - Modalités d'administration
- II - Les malades traités
- III - Accidents
- IV - Les résultats suivant les indications
 - A - Maladie du Hodgkin
 - B - Résultats dans d'autres variétés d'Hématosarcomes
- Observations
- Conclusion

CHAPITRE III.

LA LEUOCRISTINE

- I - Technique d'administration
- II - Les malades traités
- III - Accidents
- IV - Les résultats suivant les indications
- Observations
- Conclusion

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

